

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna



Tesis Doctoral

Aproximación diagnóstica
en pacientes
alérgicos a antibióticos betalactámicos

Teresa Posadas Miranda

Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Teresa Posadas Miranda

 <http://orcid.org/0000-0002-6555-0068>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Tesis doctoral

**"Aproximación diagnóstica en pacientes
alérgicos a antibióticos betalactámicos"**

Teresa Posadas Miranda

Málaga, 2017

Directores de Tesis:

M^a José Torres Jaén

Tahía Diana Fernández Duarte



Teresa Posadas Miranda

Málaga, 2016

Doña MARIA JOSÉ TORRES JAÉN, Doctora en Medicina y Cirugía y Doña TAHÍA DIANA FERNÁNDEZ DUARTE, Doctora en Biología.

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta TERESA POSADAS MIRANDA con el título **“Aproximación diagnóstica en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección, y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmamos el presente certificado en Málaga a 17 de Noviembre de 2016.

Fdo. María José Torres Jaén

Fdo. Tahía Diana Fernández Duarte



Doña MARÍA JOSÉ TORRES JAÉN, Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, y Doctora en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA:

Que el trabajo que presenta TERESA POSADAS MIRANDA, con el título **“Aproximación diagnóstica en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos”** tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 17 Noviembre de 2016.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'B' followed by a horizontal line.

Fdo. Dra. María José Torres Jaén



Yo, TERESA POSADAS MIRANDA, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es **“Aproximación diagnóstica en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos”**, que ha sido realizado bajo la dirección de la Dra. María José Torres Jaén y la Dra. Tahía Diana Fernández Duarte y bajo la tutela de la Dra. María José Torres Jaén.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 17 de Noviembre de 2016.

Fdo. Teresa Posadas Miranda

AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quiero agradecer a todos aquellos que en estos años, de forma directa o indirecta, habéis hecho posible este trabajo, aconsejándome, acompañándome, escuchándome y prestándome vuestra ayuda.

En primer lugar a mis directoras, Pepa y Tahía, gracias por vuestro tiempo, por guiarme, aconsejarme y compartir vuestros conocimientos estos años, que me han permitido realizar esta tesis doctoral e iniciarme en el mundo de la investigación.

A mis antiguos compañeros del Servicio de Alergia del Hospital Regional Universitario de Málaga, por todo lo aportado estos años no sólo en lo profesional, sino también en lo personal, gracias por los “empujoncitos” para coger fuerzas y continuar.

A los adjuntos y enfermeras del Hospital Niño Jesús de Madrid porque veros trabajar aporta ilusión e inspira y se sale con energías renovadas. Y en especial a Silvia, por darme la oportunidad de aprender al más alto nivel, confiar y sacar lo mejor de mí en el trabajo, gracias por vuestra acogida y consejos.

A mis compañeros, gracias por la oportunidad de ser parte del equipo de AlergoMálaga y apoyar mis proyectos.

A mis compañeras y amigas Leti y M^a Ángeles, por escucharme y alentarme en cada paso del camino, sin vosotras hubiera sido más difícil.

A mi compañero de Dermatología, Miguel Lova, gracias por aportar tu granito de arena con las imágenes y ofrecer tu ayuda en todo momento.

A Carmen y Esther, grandes amigas durante la residencia, sin vosotras, las guardias, los salientes y la vida en Málaga no hubieran sido lo mismo. Gracias por las meriendas rápidas para ponernos al día y despejarme, junto con Javi sois uno de mis tesoros en Málaga.

A Andrés, por ser un amigo incondicional aunque pasen meses sin vernos y por tus detalles con los que consigues alegrarle el día a cualquiera. Gracias por el intercambio de información y tus consejos de Doctor.

A mi grupo de agustinos Toñin, Isa, Rocío y Eli, por ser ejemplos de tesón, trabajo incansable y nunca perder la ilusión por un sueño. Gracias por la fuerza transmitida y ser luz en el camino.

A Antonio y Cristina por acompañarme siempre desde la infancia, por vuestro cariño, comprender mis ausencias, pero sobre todo porque a pesar de la distancia, estáis siempre en los buenos y malos momentos para escuchar y dar un consejo, gracias, este logro es vuestro también.

A Jaime, por tu paciencia infinita, por saber esperar y comprender mis ausencias, por asumir más trabajo para liberarme a mí. Has sido el bastón en el que apoyarme en este arduo camino, para retomar fuerzas y el que me ha escuchado, aconsejado y ayudado

con mis bloqueos. Gracias por no perder la sonrisa nunca y por todo tu amor y cariño, sabes que hoy, en parte, tú también te conviertes en Doctor.

A mi hermano, porque este proceso lo hemos vivido a la vez, y a pesar de tu agobio, has estado ahí animándome y sacándome la sonrisa en mis momentos bajos.

A mis padres por todo su apoyo y amor. Porque con vuestro ejemplo constante, me habéis inculcado desde la infancia la importancia del esfuerzo y la perseverancia en el trabajo diario, a no decaer en el intento y a ser responsable, dando lo mejor de mí misma a los demás. Gracias por guiarme y acompañarme a lo largo de todos mis estudios y ayudarme a llegar a lo más alto. No quiero terminar sin hacer una mención especial a mi madre, porque este trabajo también es el tuyo, por todas tus horas dedicadas, por tu paciencia, consejos y enseñanzas. GRACIAS

ABREVIATURAS

6-APA: Ácido 6-aminopenicilánico

7-ACA: Ácido 7-aminocetalocefálico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AE: Angioedema

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis (pustulosis exantemática aguda generalizada)

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

AMO: Ampiciloil

AMP: Ampicilina

AX: Amoxicilina

AXO: Amoxiciloil

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

BL: Betalactámico

BP: Bencilpenicilina

BPO: Bencilpeniciloil

BP-OL: Bencilpenicilina octalpolilisina

CCAA: Comunidades Autónomas

CEI: Comité Ético de Investigación

CD: Células dendríticas

CFP: Cefalosporinas

CFSE: Carboxifluoresceína diacetato succinimidil éster

CLV: Clavulánico

CPA: Célula Presentadora de Antígenos

Da: Dalton

DCA: Dermatitis de Contacto Alérgica

DCS: Dermatitis de Contacto Sistémica

DDD: Dosis definida diaria

DE: Desviación Estándar

DHD: Dosis diaria 1000 habitantes y día

DILI: Drug-induced liver injury (Daño hepático inducido por fármacos)

DM: Determinante menor

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica)

EFM: Exantema fijo medicamentoso

EM: Eritema multiforme

EMP: Exantema maculopapular

ENDA: European Network Drug Allergy (Red Europea de Alergia a Fármacos)

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs

FcεRI: Receptor de alta afinidad de la IgE

Fc: Fracción constante

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)

FR: Factor de riesgo

HLA: Human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)

HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga

HSA: Human serum albumin (albúmina sérica humana)

IC: Inmunocomplejos

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1 (molécula de adhesión intercelular 1)

ID: Intradermoreacción

IE: Índice de estimulación

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IFN-γ: Interferón gamma

Ig: Inmunoglobulina

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleuquina

MDM: Mezcla de determinantes menores

mM: Milimoles

mm: Mililitros

mg: Miligramos

mmHg: Milímetros de mercurio

NET: Necrólisis epidérmica tóxica

NK: Natural killer (Célula “asesina” natural)

OMS: Organización Mundial de la Salud

O₂: Oxígeno

PAE: Penicilina amplio espectro

PAS: Presión arterial sistólica

PC: Pruebas cutáneas

PEC: Prueba de exposición controlada

PIB: Penicilina inhibidor de β lactamasa

PM: Peso molecular

PPL: Peniciloil-Polilisina

PRB: Penicilina resistente a β lactamasa

PSB: Penicilina sensible a β lactamasa

PV: Penicilina V

R: Cadena lateral

RAF: Reacción adversa a fármacos

RE: Retículo endoplásmico

RC: Reactividad cruzada

RcT: Receptor de células T

RHF: Reacción de hipersensibilidad a fármacos

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

TAB: Test activación de basófilos

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha (factor de necrosis tumoral alfa)

TTL: Test de transformación linfocitaria

UI: Unidades internacionales

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

V_m: Vida media

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

***ÍNDICE DE FIGURAS,
GRÁFICAS, IMÁGENES Y
TABLAS***

Figuras

Figura 1. Estructura química de la penicilina: Ácido aminopenicilánico y cadena lateral.....	4
Figura 2. Estructura química cefalosporina.	6
Figura 3. Estructura química betalactámicos de última generación: A) Monobactama; B) Carbapenema.	7
Figura 4. Estructura química de los inhibidores de betalactamasas: A) Ácido clavulánico; B) Sulbactam; C) Tazobactam.	7
Figura 5. Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000.....	9
Figura 6. Oferta de antibióticos: A. Principios activos; B. Presentaciones.....	10
Figura 7. Evolución del uso de antibiótico: Expresado en Dosis diaria mil habitantes/día.....	10
Figura 8. Evolución del uso de antibióticos betalactámicos en Dosis diaria mil habitantes/día: A) Amoxicilina-Clavulánico; B) Cefalosporinas 3ª Generación.....	11
Figura 9. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos.....	15
Figura 10. Reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE.....	16
Figura 11. Reacciones de hipersensibilidad tipo II mediadas por anticuerpos citotóxicos.....	17
Figura 12. Reacciones de hipersensibilidad tipo III mediadas por inmunocomplejos.	18
Figura 13. Reacciones de hipersensibilidad tardía o tipo IV mediadas por células T.	19
Figura 14. Teoría de las “señales de peligro” en la hipótesis del hapteno.....	30
Figura 15. Activación de linfocitos T según el modelo del “p-i concept”	31
Figura 16. Hipótesis de betalactámicos como haptenos.....	32
Figura 17. Estructura química de los determinantes mayores: A) Bencilpeniciloilo; B) Amoxiciloilo; C) Ampiciloilo.....	33
Figura 18. Estructura química de los determinantes menores de la bencilpenicilina...	33
Figura 19: Estructura química de los determinantes menores de la amoxicilina.....	34
Figura 20. Determinantes antigénicos comunes de las penicilinas.....	34
Figura 21. Conjugación de clavulánico-proteína e hipótesis de la formación de las estructuras de determinantes antigénicos de clavulánico.....	36
Figura 22. Test de activación de basófilos.....	68
Figura 23. Test de transformación linfocitaria.....	69
Figura 24. Cadenas laterales de penicilinas y cefalosporinas.....	73

Figura 25. Algoritmo diagnóstico en alergia a betalactámicos.....	92
Figura 26. Fundamentos del test de activación de basófilos.....	100
Figura 27. Propuesta de algoritmo diagnóstico sin incluir bencilpenicilina en población con predominio de consumo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico....	173
Figura 28. Algoritmo diagnóstico para pruebas <i>in vitro</i>	177
Figura 29. Estructura química de amoxicilina y cefuroxima.....	178
Figura 30. Algoritmo búsqueda de betalactámico alternativo en alergia selectiva a amoxicilina o por reactividad cruzada.....	179
Figura 31. Propuesta de algoritmo diagnóstico en reacciones inmediatas a amoxicilina-clavulánico.....	180
Gráficos	
Gráfico 1. Número de reacciones hasta el diagnóstico.....	107
Gráfico 2. Fármacos implicados en las reacciones con betalactámicos.....	108
Gráfico 3. Tipo de reacción.....	109
Gráfico 4. Clasificación diagnóstica.....	111
Gráfico 5. Fármacos implicados en alérgicos a betalactámicos.....	112
Gráfico 6. Resultados pruebas en alérgicos a betalactámicos.....	113
Gráfico 7. Resultado de pruebas <i>in vitro</i> en grupo de pacientes con reactividad cruzada.....	114
Gráfico 8. Pacientes con reactividad cruzada diagnosticados por cada método.....	115
Gráfico 9. Fármacos implicados en alérgicos selectivos a amoxicilina.....	115
Gráfico 10. Resultados de pruebas cutáneas en alérgicos selectivos a amoxicilina.....	116
Gráfico 11. Pacientes con alergia selectiva a amoxicilina diagnosticados por cada método.	117
Gráfico 12. Pacientes con alergia selectiva a clavulánico diagnosticados por cada método.....	119
Gráfico 13. Cefalosporinas implicadas en alérgicos selectivos.....	119
Gráfico 14. Pacientes con alergia selectiva a cefalosporinas diagnosticados por cada método.	120
Gráfico 15. Fármacos implicados en pacientes con diagnóstico no concluyente.....	122
Gráfico 16. Edad media por grupos diagnósticos.	124
Gráfico 17. Fármacos implicados en cada grupo diagnóstico.....	125
Gráfico 18. Diferencias entre grupos diagnósticos.	125

Gráfico 19. Diferencias diagnósticas entre los grupos de reactividad cruzada y selectivos a amoxicilina.	126
Gráfico 20. Diferencias diagnósticas entre el grupo de reactividad cruzada y selectivos a amoxicilina con penicilina como reactivo.	127
Gráfico 21. Diferencias diagnósticas respecto a la amoxicilina entre el grupo de reactividad cruzada y selectivos a amoxicilina.....	127
Gráfico 22. Diferencias en métodos diagnósticos entre el grupo de reactividad cruzada y selectivos a clavulánico.	128
Gráfico 23. Diferencias diagnósticas entre el grupo de reactividad cruzada y selectivos a clavulánico.....	128
Gráfico 24. Diferencias diagnósticas entre el grupo de reactividad cruzada y selectivos a cefalosporinas.	129
Gráfico 25. Comparación de la edad media en los diferentes periodos evolutivos.....	132
Gráfico 26. Comparación del intervalo de tiempo hasta el estudio en cada periodo evolutivo.....	133
Gráfico 27. Comparación de los fármacos implicados en cada periodo evolutivo.....	133
Gráfico 28. Comparación del género, tipo de reacción, número de episodios y número de fármacos implicados.....	134
Gráfico 29. Comparaciones grupo diagnósticos en los diferentes periodos evolutivos	136
Gráfico 30. Comparaciones de intradérmicas con bencilpenicilina al inicio y al mes en los diferentes periodos evolutivos.....	136
Gráfico 31. Comparación de pruebas intraepidérmicas e intradérmicas con amoxicilina en los diferentes periodos evolutivos.	137
Gráfico 32. Comparación determinación de IgE BPO-PPL en los diferentes periodos.....	138
Gráfico 33. Comparación de la pruebas de exposición controlada con bencilpenicilina en los diferentes periodos evolutivos.....	138
Gráfico 34. Resultados de pruebas cutáneas en grupo A.....	144
Gráfico 35. Resultados del test de activación de basófilos en grupo A.....	145
Gráfico 36. Resultados de pruebas cutáneas en grupo B.....	146
Imágenes	
Imagen 1. Erupción exantemática.	49

Imagen 2. Urticaria-angioedema.....	49
Imagen 3. Exantema fijo medicamentoso.	50
Imagen 4. Pustulosis exantemática generalizada aguda.	52
Imagen 5. Eritema multiforme.....	53
Imagen 6. Síndrome de Stevens-Johnson: Afectación mucosa y cutánea.....	54
Imagen 7. Síndrome de Lyell.....	54
Imagen 8. Pruebas cutáneas betalactámicos: A) Prueba intraepidérmica positiva a PPL; B) Prueba intradérmica positiva a clavulánico.	61
Imagen 9. Pruebas epicutáneas positivas.....	64
Imagen 10. Material para pruebas cutáneas.....	93
Imagen 11. Pruebas cutáneas realizadas para el diagnóstico de las reacciones alérgicas inmediatas a antibióticos betalactámicos.....	95
Tablas:	
Tabla 1. Estructuras químicas penicilinas naturales y semisintéticas.....	5
Tabla 2. Generaciones de cefalosporinas y cadenas laterales R ₁ y R.....	6
Tabla 3. Clasificación de reacciones inmediatas y no inmediatas.....	21
Tabla 4. Criterios clínicos diagnóstico de anafilaxia.....	42
Tabla 5. Anafilaxia: Grados de gravedad.	44
Tabla 6. Diagnóstico diferencial anafilaxia.	45
Tabla 7. Manifestaciones cutáneas de las reacciones alérgicas.....	48
Tabla 8. Evolución del uso de los determinantes mayores y menores de penicilina....	60
Tabla 9. Haptenos y concentraciones máximas para pruebas cutáneas.....	62
Tabla 10. Reactivos y concentraciones empleadas en las pruebas cutáneas.....	95
Tabla 11. Reactivos y concentraciones empleadas en las pruebas de exposición controlada del fármaco.....	96
Tabla 12. Clasificación según el valor de IgE específica.....	99
Tabla 13. Haptenos y concentraciones utilizadas en el Test de Activación de Basófilos.	101
Tabla 14. Características demográficas y clínicas de los pacientes.	110
Tabla 15. Características diagnósticas por grupos.	111
Tabla 16. Estudio descriptivo y comparativo de las características clínico-demográficas de los diferentes periodos evolutivos.	131
Tabla 17. Características clínicas y pruebas diagnósticas.....	140

Tabla 18. Características clínicas de los pacientes.....	143
Tabla 19. Características diagnósticas de los pacientes con alergia selectiva a amoxicilina.....	144
Tabla 20. Resultados del test de activación de basófilos expresado como índice de estimulación en alérgicos selectivos a amoxicilina.....	145
Tabla 21. Características diagnósticas de los pacientes con alergia selectiva a clavulánico.....	147
Tabla 22. Resultados del test de activación de basófilos expresado como índice de estimulación en alérgicos selectivos a clavulánico.....	147
Tabla 23. Resultados del test de activación de basófilos expresado como índice de estimulación en grupo control.....	148
Tabla 24. Valor del test de activación de basófilos de forma global.....	149
Tabla 25. Valor del test de activación de basófilos con amoxicilina.....	150
Tabla 26. Valor del test de activación de basófilos con amoxicilina-clavulánico.....	151
Tabla 27. Valor de las pruebas cutáneas y test de activación de basófilos realizados en paralelo para el estudio diagnóstico.....	151
Tabla 28. Valor del test de activación de basófilos con clavulánico.....	153
Tabla 29. Características demográficas de los pacientes.....	155
Tabla 30. Estudio alergológico a betalactámicos del grupo penicilinas.....	156
Tabla 31. Estudio alergológico a betalactámicos del grupo de las cefalosporinas.....	158

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. Características generales de los antibióticos betalactámicos.....	3
1.1 Estructura química y clasificación.....	3
1.2 Patrones de consumo.....	8
2. Características generales de las reacciones adversas a fármacos (RAF).....	12
2.1 Definición.....	12
2.2 Clasificación de las reacciones adversas a fármacos.....	12
3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos.....	15
3.1 Clasificación en función del mecanismo inmunológico implicado.....	15
3.2 Clasificación según el intervalo de aparición de la reacción.....	20
4. Epidemiología y factores de riesgo de las reacciones alérgicas a betalactámicos....	23
4.1 Epidemiología.....	23
4.2 Factores de riesgo.....	24
4.2.1 Dependientes del paciente.....	24
4.2.2 Dependientes del fármaco.....	26
5. Mecanismos inmunológicos implicados en las reacciones alérgicas a betalactámicos	27
5.1 Los betalactámicos como haptenos.....	27
5.1.1 Hipótesis del hapteno.....	27
5.1.2 Teoría del peligro e importancia de las señales de peligro en el contexto de la hipótesis del hapteno.....	29
5.1.3 Concepto de la interacción farmacológica con receptores inmunológicos (<i>"p-i-concept"</i>).....	30
5.2 Determinantes antigénicos de betalactámicos.....	32
5.3 Papel de las proteínas en los procesos de haptización.....	36
5.4 Desarrollo de la respuesta inmune a betalactámicos.....	37
5.4.1 Respuesta inmunológica mediada por IgE.....	37
5.4.2 Respuesta inmunológica mediada por células T.....	39
6. Manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a betalactámicos.....	41
6.1 Reacciones sistémicas.....	41
6.1.1 Anafilaxia.....	41
6.1.2 Enfermedad del suero.....	46
6.1.3 Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos.....	46
6.2 Reacciones órgano-específicas.....	47

6.2.1 Manifestaciones cutáneas.....	47
6.2.1.1 Erupción exantemática.....	48
6.2.1.2 Urticaria- angioedema.....	49
6.2.1.3 Exantema fijo medicamentoso.....	50
6.2.1.4 Pustulosis exantemática aguda generalizada.....	51
6.2.1.5 Eritema multiforme.....	52
6.2.1.6 Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica	53
6.2.1.7 Otras manifestaciones cutáneas.....	55
6.2.2 Manifestaciones hematológicas.....	55
6.2.3 Manifestaciones hepáticas.....	56
6.2.4 Manifestaciones respiratorias.....	56
6.2.5 Manifestaciones renales.....	57
6.2.6 Manifestaciones cardiológicas.....	57
7. Diagnóstico de las reacciones alérgicas a betalactámicos.....	58
7.1 Historia Clínica.....	58
7.2 Pruebas <i>in vivo</i>	59
7.2.1 Pruebas cutáneas.....	59
7.2.1.1 Pruebas intraepidérmicas e intradérmicas.....	59
7.2.1.2 Pruebas epicutáneas o en parche.....	64
7.2.1.3 Pruebas de exposición controlada a fármacos.....	65
7.3 Pruebas <i>in vitro</i>	66
7.3.1 Determinación de IgE específica.....	66
7.3.2 Test de activación de basófilos.....	67
7.3.3 Test de transformación linfocitaria.....	69
8. Reactividad cruzada entre antibióticos betalactámicos.....	71
 II. JUSTIFICACIÓN	 79
 III. OBJETIVOS	 85
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS	 89
1. Diseño y ámbito de estudio.....	89
1.1 Diseño.....	89

1.2	Ámbito de estudio.....	89
2.	Sujetos de estudio.....	89
2.1	Selección de pacientes y controles.....	89
3.	Normas éticas.....	91
4.	Protocolo diagnóstico.....	91
4.1	Pruebas <i>in vivo</i>	92
4.1.1	Pruebas cutáneas.....	93
4.1.2	Pruebas de exposición controlada al fármaco.....	96
4.2	Pruebas <i>in vitro</i>	97
4.2.1	Obtención y procesamiento de sangre periférica.....	97
4.2.2	Cuantificación de IgE específica en suero mediante fluoroenzimoinmunoensayo.....	97
4.2.3	Test de activación de basófilos.....	100
5.	Variables y análisis estadístico.....	103
5.1	Variables.....	103
5.2	Análisis estadístico.....	103

V. RESULTADOS

1.	Análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos.....	107
1.1	Características demográficas y clínicas.....	107
1.2	Estudio alergológico y diagnóstico.....	110
1.2.1	Reacción inmediata por reactividad cruzada.....	112
1.2.2	Reacción inmediata selectiva a amoxicilina.....	115
1.2.3	Reacción inmediata selectiva a clavulánico.....	118
1.2.4	Reacción inmediata selectiva a cefalosporinas.....	119
1.2.5	Reacción inmediata selectiva a otros betalactámicos.....	121
1.2.6	Diagnóstico no concluyente.....	121
2.	Estudio comparativo en pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos con reacciones con reactividad cruzada y selectivas.....	123
2.1	Comparación de las características demográficas y clínicas.....	123
2.2	Comparación de los métodos que confirman el diagnóstico.....	125

3. Estudio comparativo en pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a antibióticos betalactámicos en un periodo de tiempo de 2006 a 2012. Cambios evolutivos de 1960 a 2012.....	130
3.1 Análisis comparativo de las características demográficas y clínicas.....	130
3.2 Análisis comparativo en función del diagnóstico.....	135
4. Papel de las pruebas cutáneas por bencilpenicilina en el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos.....	139
4.1 Características clínico-demográficas de los pacientes incluidos.....	139
4.2 Valor de la bencilpenicilina como reactivo de pruebas cutáneas.....	140
5. Estudiar el papel del test de activación de basófilos en el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos, mediante el análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.....	142
5.1 Estudio descriptivo clínico y diagnóstico.....	142
5.1.1 Grupo A: Alérgicos selectivos a amoxicilina.....	143
5.1.2 Grupo B: Alérgicos selectivos a ácido clavulánico.....	146
5.1.3 Grupo C: Controles sanos.....	148
5.2 Comparación del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y resultado de las pruebas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	148
5.3 Valor de las pruebas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> en el diagnóstico y relación entre ellas.....	149
6. Analizar la tolerancia a cefuroxima en pacientes diagnosticados de hipersensibilidad inmediata a penicilinas.....	154
6.1 Características demográficas y clínicas.....	154
6.2 Estudio diagnóstico a antibióticos betalactámicos tipo penicilinas.....	155
6.3 Estudio de tolerancia a cefalosporinas.....	157

VI. DISCUSIÓN

1. Análisis descriptivo de los pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos.....	161
2. Estudio comparativo en pacientes con diagnósticos confirmado de hipersensibilidad inmediata a betalactámicos con reacciones con reactividad cruzada y selectivas.....	165
3. Estudio comparativo en pacientes con diagnóstico confirmado de	

hipersensibilidad inmediata a antibióticos betalactámicos en un periodo de tiempo de 2006 a 2012. Cambios evolutivos de 1960 a 2012.....	168
4. Papel de las pruebas cutáneas con bencilpenicilina en el diagnósticos de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos.....	172
5. Estudiar el papel del test de activación de basófilos en el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos, mediante el análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.....	174
6. Analizar la tolerancia de cefuroxima en pacientes diagnosticados de hipersensibilidad inmediata a penicilinas.....	177
VII. CONCLUSIONES	183
VIII. BIBLIOGRAFÍA	187

I. INTRODUCCIÓN

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

En 1928, Alexander Fleming descubrió que un hongo del género *Penicillium*, producía una sustancia, la **penicilina**, capaz de inhibir el crecimiento de las colonias de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), que cultivaba en una placa de *Petri*, apareciendo así el primer antibiótico y marcando el punto de partida en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y el comienzo de la era antibiótica¹. La investigación farmacológica continuaría en las siguientes décadas, y en 1948 Brotzu obtuvo del hongo *Cephalosporium acremonium*, otras sustancias activas frente a *S.aureus*, iniciándose el desarrollo de la familia de las **cefalosporinas**^{1,2}.

En la actualidad, las penicilinas y cefalosporinas junto con las carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las β -lactamasas conforman el grupo de los antibióticos betalactámicos (BL). Este grupo es el más ampliamente utilizado frente a enfermedades de etiología infecciosa y se caracteriza por tener una potente acción bactericida, y un amplio espectro de acción. A medida que se han desarrollado nuevos derivados BL se han ido cubriendo tanto bacterias Gram positivas como Gram negativas sensibles a ellos. Estos nuevos derivados son capaces de resistir la inactivación enzimática y mantienen un buen perfil farmacocinético¹. El amplio desarrollo de este grupo ha determinado también la aparición de reacciones alérgicas a diferentes determinantes antigénicos y la existencia de diversos patrones de sensibilización lo que será objeto de este trabajo.

1.1 Estructura química y clasificación

La característica química común que agrupa a estos antibióticos, es la presencia de un anillo BL de cuatro componentes. Así, la estructura básica de las penicilinas consiste en este anillo BL, asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su acción biológica, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA); a él se asocia una cadena lateral (R) cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas (Figura 1)¹.

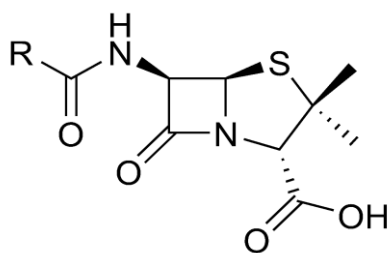


Figura 1: Estructura química de la penicilina: Ácido aminopenicilánico + cadena lateral (R)

La **bencilpenicilina (BP) o penicilina G** es la penicilina obtenida de forma natural, a la cual se le puede asociar, para prolongar su permanencia en el organismo, procaína (*penicilina G procaína*) o benzatina (*penicilina G benzatina*), siendo ambas de administración exclusiva intramuscular¹. La modificación de la molécula de penicilina original ha permitido obtener una variedad de penicilinas semisintéticas con cambios en sus características farmacocinéticas (Tabla 1):

- Las **fenoxialquilpenicilinas**¹ (penicilina V, feneticilina y propicilina) que aumentan su resistencia a la hidrólisis ácida estomacal y por tanto se pueden administrar por vía oral.
- La introducción de un grupo dimetoxifenil o etoxinaftil dio lugar a la **meticilina y nafcilina** que resisten la inactivación enzimática de betalactamasas de *S.aureus*.
- Con la incorporación del núcleo isoxazolil se originó el grupo de las **isoxazolilpenicilinas** (oxazolina, cloxacilina, flucloxacilina y dicloxacilina) también resistentes a betalactamasas de *S. aureus*.
- La incorporación de un grupo amino a la R de la BP dio lugar a las **aminopenicilinas**¹ (ampicilina (AMP) y amoxicilina (AX) entre otras), que amplió el espectro hacia bacterias gram negativas.
- El grupo **carboxipenicilinas** (carbenicilina) y **ureidopenicilinas** (azlocilina y piperacilina) ampliaron aún más su espectro de acción, consiguiendo actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*.
- Las **amidinopenicilinas** (amidinocilina o mecilinam), derivados del 6-APA con actividad contra enterobacterias y su derivado pivaloiléster (pivmecilinam).
- La presencia de un grupo metoxi- en el anillo BL de la **ticarcilina** dio lugar a la temocilina con gran resistencia a la inactivación por betalactamasas.

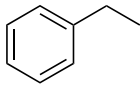
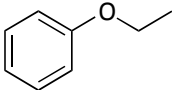
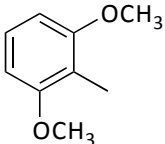
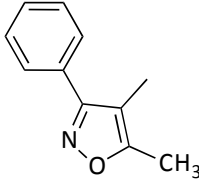
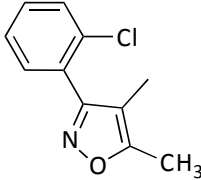
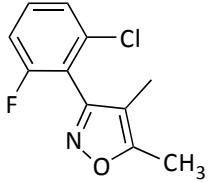
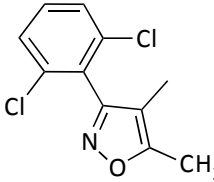
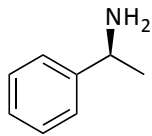
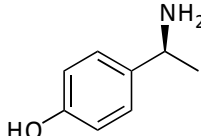
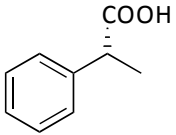
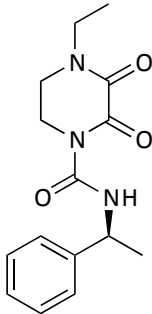
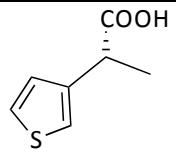
	Compuesto	R		
Penicilinas naturales	Penicilina G o Bencilpenicilina			
	Compuesto	R	Compuesto	R
Penicilinas semi sintéticas	Fenoxialquilpenicilina: Penicilina V			
	Dimetoxifenilpenicilina: Meticilina			
	Isoxazolilopenicilinas: Oxacilina		Cloxacilina	
	Flucloxacilina		Dicloxacilina	
	Aminopenicilinas: Ampicilina		Amoxicilina	
	Carboxipenicilina: Carbenicilina			
	Ureidopenicilina: Piperacilina			
	Ticarcilina			

Tabla 1: Estructuras químicas de las penicilinas naturales y semisintéticas

Por otro lado, del hongo *Cephalosporium* se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, siendo la C la base de las nuevas cefalosporinas. En las cefalosporinas, el anillo BL se encuentra asociado a otro dihidrothiazidínico de seis componentes, formando así el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) biológicamente activo, que asocia dos R (Figura 2)^{1,2}.

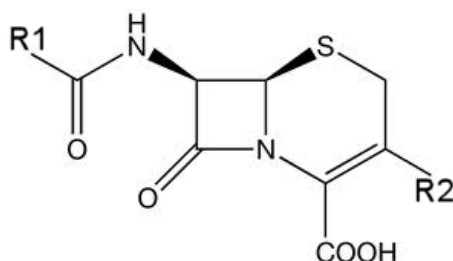


Figura 2: Estructura química cefalosporina.

	R1	Compuesto	R2	R1	Compuesto	R2
Primera Generación		Cefalexina	-H		Cefprocilo	
		Cefadroxilo	-H		Cefalotina	
	Otras: Cefaloglicina, Cefalonio, Cefapirina, Cefazolina, Cefradina					
Segunda Generación		Cefaclor	-CL (3')		Cefonicid	
		Cefamandol			Cefuroxima	
	Otras: Cefmetazol, Cefminox, Ceforanida, Cefotetán, Cefotiam, Cefoxitina, Loracarpacef					
Tercera Generación		Cefodizima			Ceftizoxima	-H
		Cefotaxima			Ceftriaxona	
	Otras: Cefixima, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Ceftacidima, Ceftibuteno					
Cuarta Generación		Cefepima			Cefpiroma	

Tabla 2: Generaciones de cefalosporinas y cadenas laterales R₁ y R₂

El 7-ACA modificado con diferentes R, da lugar a cefalosporinas con diferente espectro de actividad antibacteriana y farmacocinética¹, que se clasifican en las cuatro generaciones descritas en la Tabla 2²⁻³.

Más recientemente se han obtenido los derivados BL denominados monobactamas y carbapenemas. Los primeros fueron aislados del *Chromobacterium violaceum* y se caracterizan por presentar un anillo BL monocíclico al que se une una R formando el aztreonam, que tiene como característica fundamental el presentar resistencia a la inactivación enzimática de las betalactamasas de bacterias gram negativas¹⁻². Los segundos son derivados de la tenamicina, un producto del hongo *Streptomyces catleya*⁴, grupo al que pertenecen el imipenem y meropenem, en los cuales el azufre endocíclico es sustituido por un grupo metileno, quedando el átomo de azufre adyacente al anillo bicíclico² (Figura 3).

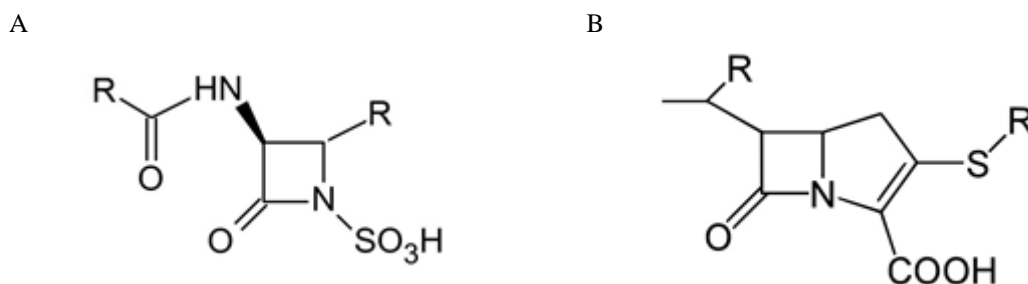


Figura 3. Estructura química BL de última generación: A) Monobactama; B) Carbapenema

El último grupo de antibióticos BL lo forman los inhibidores de betalactamasas, los cuales conservan el anillo BL pero carecen de actividad antibacteriana propia, ejerciendo su actividad por inhibición competitiva de las betalactamasas, potenciando así el efecto antibiótico de las penicilinas y las cefalosporinas. En este grupo se incluyen el **ácido clavulánico** (CLV), en el que el anillo tiazolidínico de las penicilinas es sustituido por un anillo oxazolidínico, el **sulbactam** que se corresponde con la 6-desaminopenicilinasulfona y el **tazobactam** compuesta por una sulfona del ácido penicilánico^{1,5}(Figura 4).

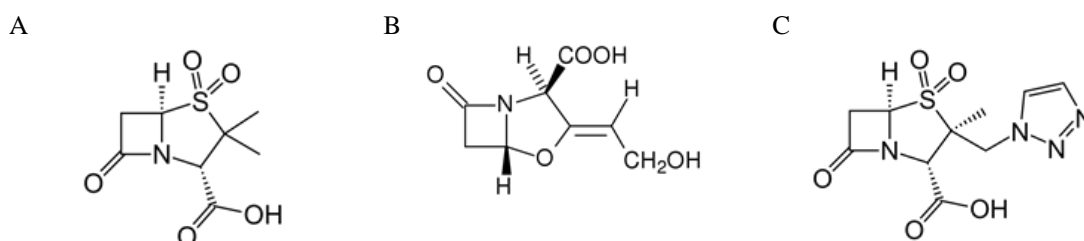


Figura 4. Estructura química de los inhibidores de betalactamasas: A) CLV; B) Sulbactam; C) Tazobactam.

1.2 Patrones de consumo

El análisis retrospectivo del consumo de antibacterianos por vía sistémica en España indica que existe un descenso vertiginoso del uso de medicación parenteral en el último cuarto del siglo XX, teniendo un pico máximo de consumo en 1976^{6,7}. Si lo analizamos desde una perspectiva alergológica, estos datos se correlacionan con un estudio realizado en España en pacientes alérgicos a BL antes de 1974, donde se demostró que la BP era el fármaco que con más frecuencia estaba implicado en las reacciones, seguido en menor medida por la AMP, introducida en el mercado en 1961. Sin embargo la AX, BL introducido en 1972, no estaba implicada en ninguno de los pacientes estudiados⁸.

La agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) ha desarrollado diversos estudios sobre el consumo de antimicrobianos en España. En el periodo comprendido entre 1985 y 2000, el consumo global de antibióticos se mantuvo aparentemente estable⁷, aunque con cambios sustanciales en los diferentes grupos y subgrupos de antibióticos. Es de destacar que en 1985 estaban disponibles 104 antibióticos, mientras que en el año 2000 este número había descendido a 85 (habiéndose introducido 23 nuevos principios activos y desaparecido 42). En el análisis temporal se distinguen 3 periodos: a) hasta 1989 se detectó un descenso en el consumo de antibióticos; b) hasta 1996 se produjo una subida significativa, aunque desigual entre Comunidades Autónomas (CCAA); y c) a partir de 1996 se detectó un descenso generalizado en todo el país.

Los BL han mantenido un consumo estable en estos 15 años. En 1985 la dosis diaria definida por 1000 habitantes y día (DHD) era de 11,1 DHD y en el año 2000 de 10,4 DHD. Sin embargo, cuando se analizaron los diferentes subgrupos, se observaron cambios ostensibles, con un descenso en el consumo de penicilinas de amplio espectro (AX y AMP) pasando de 10,3 DHD en 1985 (92,8% del consumo total de penicilinas), a 5,2 DHD en 2000 (50,4%). Este descenso, fue absorbido por las penicilinas que se comercializan combinadas con inhibidores de las betalactamasas, como la asociación AX-CLV, que fue introducida en 1985, presentando un incremento llamativo de 0,0 DHD en 1985 a 4,7 DHD en el año 2000. En este mismo periodo de tiempo (1985-2000) el consumo de penicilinas sensibles a betalactamasas disminuyó de 0,7 a 0,2 DHD y el de penicilinas resistentes a betalactamasas se ha mantenido prácticamente estable con un ligero ascenso de 0,1 a 0,3 DHD. En el caso de las cefalosporinas, éstas han presentado un incremento en su consumo de 0,3 a 2,4 DHD.

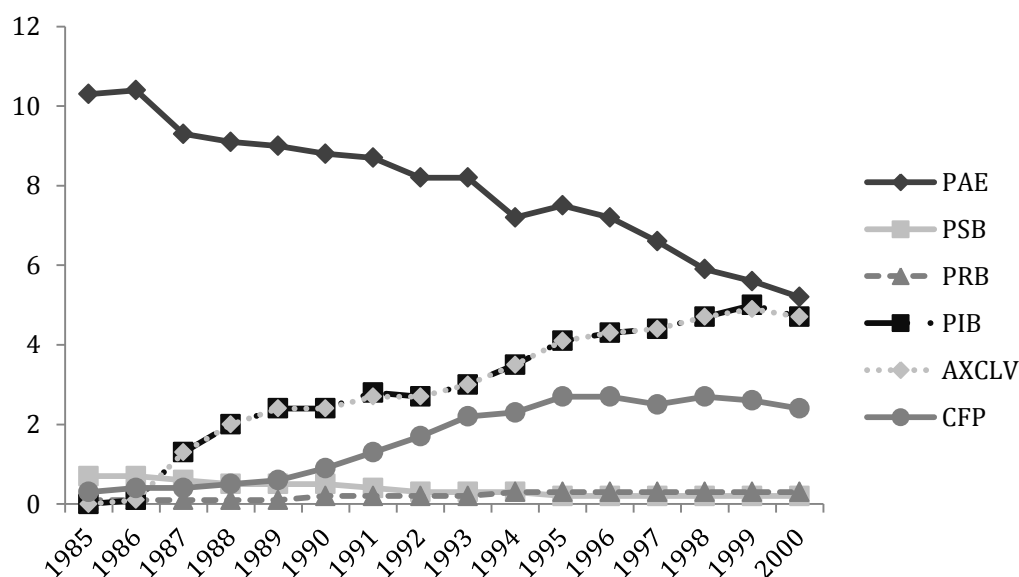


Figura 5: Modificado de: Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000 (expresados en DHD).⁷ (PAE: Penicilina Amplio Espectro; PSB: Penicilina Sensible a β lactamasa; PRB: Penicilina Resistente a β lactamasa; PIB: Penicilina Inhibidor de β lactamasa; AXCLV: Amoxicilina-Clavulánico; CFP: Cefalosporinas)

En un análisis específico realizado en la población andaluza se detectó una evolución similar de los patrones de consumo⁷. También se han verificado parte de estos datos en un estudio fármaco-epidemiológico sobre dispensación de fármacos en los años 1998 al 2000, en el cual se detectó que las penicilinas eran el grupo más consumido, con 17,25 DHD (AX: 9,11 DHD, AX-CLV: 7,62 DHD y BP: 0,10 DHD), seguido de las cefalosporinas con 3,03 DHD, siendo la cefuroxima axetilo, cefalosporina de segunda generación, la más destacada⁹. A nivel internacional, a lo largo de las últimas décadas también se han modificado los patrones de consumo. En 1983, en España el consumo de AX en dosis definida diaria (DDD) era de 10,34, mientras que en Francia era 4,9, en Australia 4,7, en Canadá 3,04 y en EEUU 2,24¹⁰, reflejando diferencias de prescripción entre diferentes países. En diversos estudios realizados en EEUU¹¹⁻¹³ a lo largo de 10 años entre 1980 y 1990, se describió un descenso en el uso de penicilinas y un aumento a favor de AX e inicio del uso de cefalosporinas, de forma similar a lo descrito en España. Esta tendencia también se describe en Canadá en dos estudios realizados en diferentes periodos, uno de ellos en 1978 y otro en 1993¹⁴⁻¹⁵.

Es importante destacar que en el periodo de tiempo de 1985 a 2000 los grupos de investigación que trabajaban en hipersensibilidad a fármacos comenzaron a identificar un patrón de sensibilización diferente al descrito en los años setenta, siendo la AX el fármaco más frecuentemente implicado en las reacciones superando a la BP¹⁶. Este cambio en el patrón de sensibilización se ha mantenido en el tiempo¹⁷.

El análisis de la oferta de antimicrobianos en el intervalo de 2000 a 2008¹⁸ indica que ha existido una disminución en el número de principios activos desde 82 a final del año 2000 a 70 en el año 2008. El descenso corresponde en gran medida a las tetraciclinas, siendo el subgrupo de las cefalosporinas el único que aumenta su oferta, con la introducción del cefamandol y del cefditoreno. Es de destacar el incremento en las pautas de AX a dosis de 1g que representa 11% de los envases de AX dispensados en 2008 y de los que no se dispensó ninguno en el año 2000 (Figura 6).

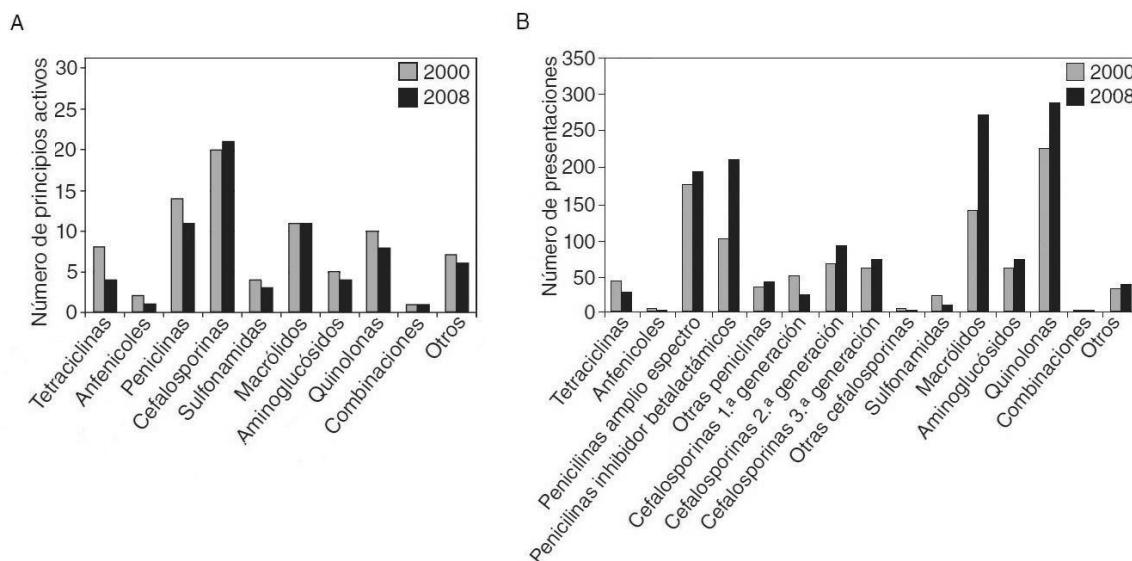


Figura 6: Oferta de antibióticos: A. Principios activos; B. Presentaciones (Extraído de Lázaro Bengoa E. et al. *Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (4):10-16)¹⁸.

El consumo de cefalosporinas disminuyó fundamentalmente por el menor uso de las de segunda generación (1,69 DHD en 2000; 1,08 DHD en 2008), sin variación en las de tercera generación, aunque dentro de este último grupo se detecte un descenso en el uso de cefixima compensada con el aumento de cefditoreno, cefalosporina introducida en 2004 (Figura 7).

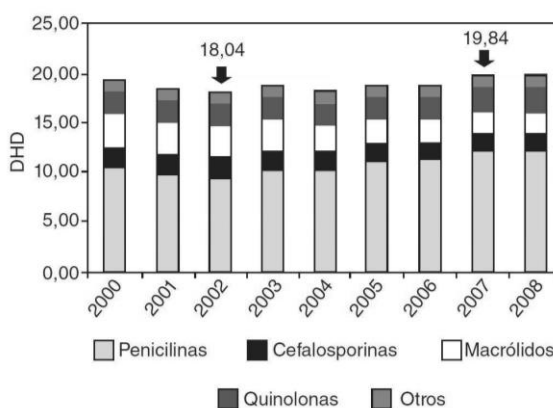


Figura 7: Evolución del uso de antibiótico: Expresado en DHD (Extraído de Lázaro Bengoa E. et al. *Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (4):10-16)¹⁸.

Entre los diez principios activos más utilizados en este periodo, la AX y AX-CLV representaron el 50,32% del uso antibiótico en el año 2000 y el 60,62% en el 2008, aunque el segundo superó al primero en prescripciones representando una cuota del 38% del uso total de antimicrobianos. En la lista de los 10 antibióticos más utilizados comparado con el año 2000, perdieron posiciones la AX y la cefuroxima (Figura 8).

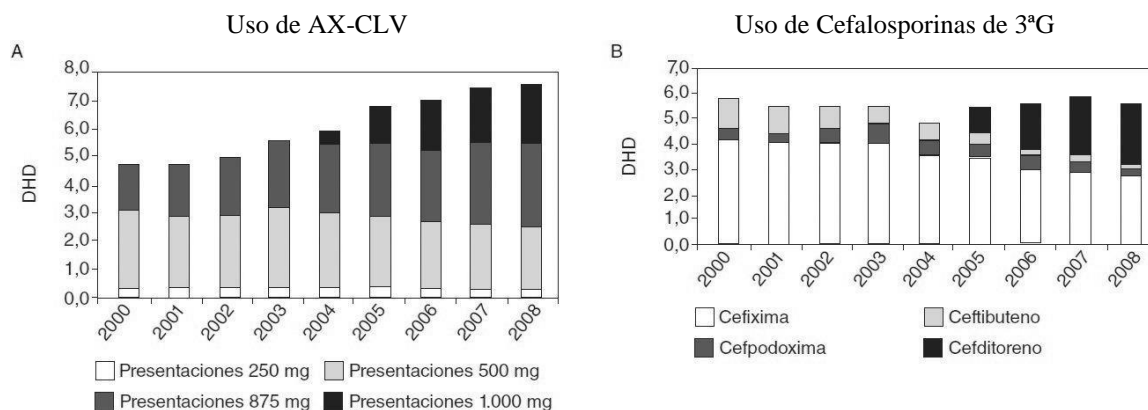


Figura 8: Evolución del uso de BL DHD: A. AX-CLV; B: Cefalosporinas 3ªG (Extraído de Lázaro Bengoa E. et al. *Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (4):10-16)¹⁸

Todo esto indica que el consumo de fármacos antimicrobianos y específicamente de los derivados pertenecientes al grupo de los BL ha variado a lo largo del tiempo en la misma población y entre poblaciones en el mismo periodo de tiempo. Todo ello podría influir en el desarrollo de reacciones alérgicas a estos fármacos.

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

2.1 Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹, define reacción adversa a fármacos (RAF) como “la respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria y ocurre a dosis usadas habitualmente para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad en el ser humano, o para generar una modificación en una función biológica”. Otros autores, como Laurence o Edward, intentaron completar este concepto y dar una definición más aproximada de un suceso que puede ser muy diverso. Laurence²⁰ en 1998, definió las RAF como el “efecto dañino o desagradable causado por un fármaco, a dosis usadas en terapéutica, que justifique la disminución de dosis, retirada o prediga un riesgo futuro en su administración”.

Sin embargo, las definiciones dadas por la OMS y Laurence, excluían las reacciones adversas por errores en la medicación, por otras sustancias no activas que puedan contener los fármacos, etc. De este modo, Edwards y Aronson²¹ definieron la RAF como “una reacción apreciablemente dañina o desagradable, resultante de una intervención relacionada con el uso de un producto medicinal, que predice un riesgo futuro con su administración y justifica su prevención, aplicación de un tratamiento específico, el cambio de dosis o la suspensión del mismo”. Ross²² en 2001, no conforme del todo con esta última definición, por no incluir fallos terapéuticos por intoxicación accidental o abuso, concluyó que RAF es “cualquier daño que resulta de la administración de un fármaco y no excluye aquellos sucesos que son evitables”. Así pues, queda de manifiesto, que existe una gran diversidad de definiciones sobre RAF y una falta de consenso al respecto, lo que dificulta su estudio, clasificación y tratamiento.

2.2 Clasificación de las RAF

Existen diversas clasificaciones, siendo clásica la establecida en 1977 por Rawlins y Thompson²³ desde un punto de vista farmacológico:

- **Tipo A o predecibles**, son aquellas que guardan relación con las acciones farmacológicas de los medicamentos siendo habitualmente **dosis-dependientes**. Normalmente se resuelven reduciendo la dosis y no existe riesgo para el sujeto si vuelve a tomar el fármaco en el futuro, p.e efecto anticolinérgico de los antidepresivos tricíclicos. Representan el 80% de las RAF y, por lo general, son descubiertas antes de la comercialización. Brown²⁴ las subclasifica en:

- Sobredosis, por exceso de un medicamento o droga.
- Toxicidad, efecto farmacológico exagerado que no es esperable con dosis dentro del rango terapéutico.
- Efectos colaterales inmediatos, por actuación en receptores diferentes a la diana terapéutica.
- Teratogenicidad, con la generación de malformaciones en el feto.
- Cancerogénesis, por la actuación sobre genes promotores, que aumenten la producción de factores de crecimiento o activen oncogenes.
- Efectos secundarios o indirectos, son efectos adicionales producidos por el fármaco.

- **Tipo B o impredecibles**, son infrecuentes, no están relacionadas con el efecto farmacológico, son dosis independiente, a veces mortales y afectan a individuos que presentan alguna predisposición. Según los mecanismos que las desarrollan, Bernstein en 1995 y Shazo en 1997 las subdividieron en²⁵⁻²⁶:

- Intolerancia farmacológica, efecto indeseable que ocurre a dosis terapéuticas o subterapéuticas del medicamento.
- Reacciones idiosincrásicas, por susceptibilidad individual genética que puede implicar un defecto enzimático, metabólico o de otro tipo, que no tienen relación con la acción farmacológica y sin base inmunológica conocida.
- Reacciones pseudoalérgicas, son aquellas que simulan clínicamente una reacción alérgica pero en las que no se puede demostrar un mecanismo inmunológico.
- Reacciones adversas con base inmunológica, entre las que se incluyen las reacciones alérgicas.

A excepción de la intolerancia farmacológica, el resto de reacciones son independientes de la dosis y no tienen relación con su acción farmacológica. Posteriormente se han añadido cuatro nuevos grupos²⁷⁻²⁸:

- **Tipo C o dosis y tiempo dependiente**²⁷, son infrecuentes y se relacionan con la acumulación de dosis, como podría ser la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por la toma de corticoides. Suele responder a la reducción de dosis o su retirada prolongada.

- **Tipo D o tiempo dependiente**²⁷, son infrecuentes y también relacionadas con la dosis, precisan de un tiempo de latencia para percibir su acción, como puede ser la teratogenia o carcinogénesis. Muchas veces resultan intratables.

- **Tipo E o tras suspensión**²⁸, son infrecuentes, ocurren poco tiempo tras finalizar el tratamiento, y suele responder a la reintroducción del fármaco o la suspensión gradual y lenta del mismo, p.e isquemia miocárdica tras suspender betabloqueantes.

- **Tipo F o por fallo inesperado de la terapia**²⁸, son frecuentes, ocurren en relación con la dosis y suelen deberse a interacciones farmacológicas. Suelen evitarse con un aumento de dosis.

En este trabajo nos vamos a centrar en el estudio de las reacciones adversas con base inmunológica o de hipersensibilidad a antibióticos BL y son las que vamos a detallar a continuación.

3. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A BL

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHF) pertenecen al grupo B de las RAF y se definen como los efectos adversos de las formulaciones farmacéuticas (incluyendo el principio activo y los excipientes) que clínicamente recuerdan una alergia²⁹. En función del mecanismo implicado se clasifican en dos grupos: las reacciones alérgicas, mediadas por mecanismos inmunológicos específicos y las no alérgicas, mediadas por mecanismos no inmunológicos (Figura 9). Las reacciones alérgicas representan entre el 5-10% de las reacciones tipo B²⁹ y constituyen el objeto de estudio de esta tesis doctoral.

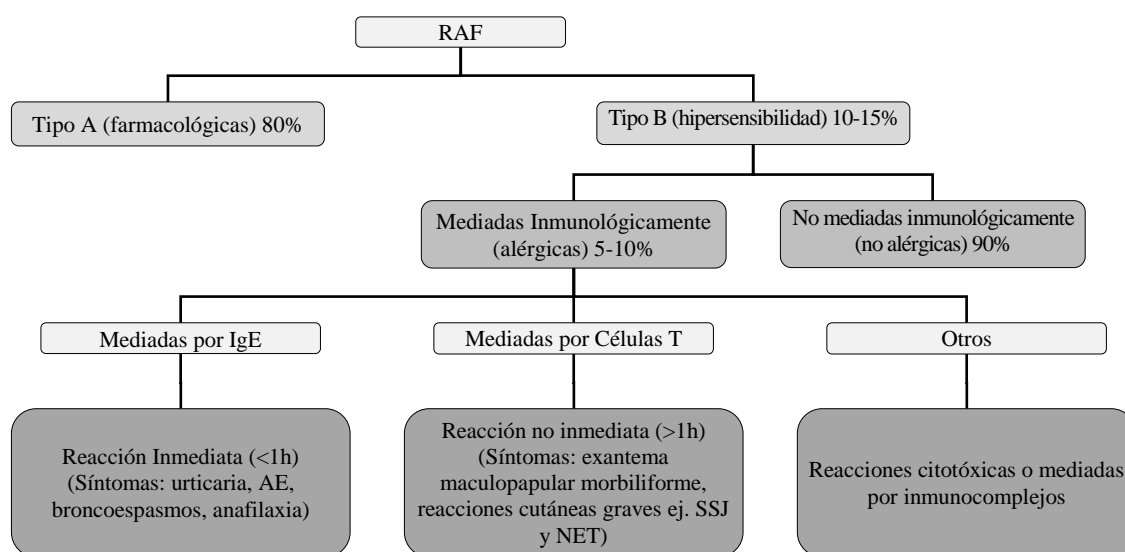


Figura 9: Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos

A su vez las reacciones alérgicas a BL pueden clasificarse en función del mecanismo inmunológico implicado o del tiempo transcurrido desde la toma del fármaco hasta que aparece la reacción.

3.1 Clasificación en función del mecanismo inmunológico implicado

En los años 60, Gell y Coombs³⁰ clasificaron las reacciones inmunológicas, en cuatro tipos:

Reacciones tipo I, mediadas por inmunoglobulinas E (IgE) específicas.

Este tipo de reacciones consta de dos fases. En una fase previa de sensibilización, el alérgeno es captado por las células presentadoras de antígeno (CPA) y presentado a los linfocitos T, que se activarán y proliferarán, pasando de linfocitos inmaduros, *naive* o vírgenes a linfocitos maduros. Estos últimos interaccionan con las células B y a través de moléculas coestimuladoras y de producción de interleuquina-4 (IL-4) se induce su proliferación y cambio en el isotipo de inmunoglobulinas hacia la

síntesis de anticuerpos IgE específicos. Estos son secretados al torrente sanguíneo y se fijan a través de su región constante a los receptores de alta afinidad (FcεRI) existentes en la superficie de los mastocitos y de los basófilos. En la fase de reacción, cuando se produce un nuevo contacto con el alérgeno, éste se une de forma simultánea a dos o más moléculas de IgE adyacentes en la superficie de los mastocitos o de los basófilos³¹ y se desencadena una cascada enzimática que induce la degranulación de estas células con la consiguiente liberación de mediadores preformados (histamina) y sintetizados *de novo* (leucotrienos, citoquinas) (Figura 10). Estos mediadores son los responsables de las manifestaciones clínicas asociadas a este tipo de reacciones y sus principales efectos son la vasodilatación y la contracción del músculo liso, que ocurren con gran rapidez después de la exposición al antígeno (reacción inmediata).

Los síntomas de las reacciones inmediatas pueden localizarse en la piel (urticaria), vías respiratorias (rinitis, asma bronquial) o tubo digestivo (vómitos, dolor abdominal y diarrea), o bien ser generalizados como en el choque anafiláctico (prurito, urticaria, hipotensión, angioedema (AE) y broncoespasmo), pudiendo causar incluso la muerte del paciente.

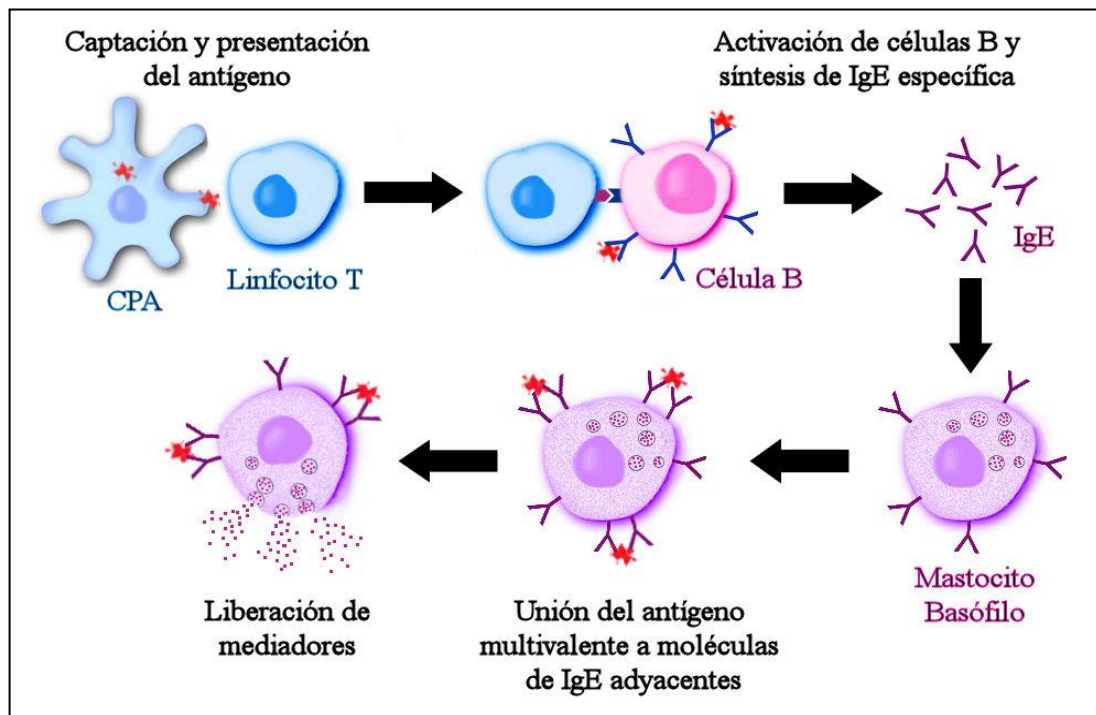


Figura 10: Reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE

Reacciones tipo II, mediadas por anticuerpos citolíticos o citotóxicos³⁰:

Estas reacciones inmunológicas se caracterizan por la existencia de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), y en menor medida

inmunoglobulina A (IgA) dirigidas contra antígenos de la superficie celular de eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas y mucosas o contra antígenos tisulares. En este tipo de reacciones los antígenos pueden ser antígenos naturales, antígenos modificados de la superficie celular o haptenos unidos a la superficie celular. Los anticuerpos circulantes IgG e IgM e IgA se unen a los determinantes antígenicos para los que son específicos y guían a los elementos no específicos del sistema inmunológico para conseguir la eliminación de estas células por lisis celular (mediada o no por el complemento) o por opsonización y fagocitosis (Figura 11). En el caso de las reacciones a fármacos, las células que se ven afectadas con mayor frecuencia son las del torrente sanguíneo, hígado y riñón.

Estas reacciones son rara vez producidas por los antibióticos BL, siendo más frecuentes en pacientes que reciben tratamientos prolongados y con altas dosis del fármaco.

Las manifestaciones clínicas más habituales son la anemia hemolítica inmune, la trombopenia o la granulocitopenia.

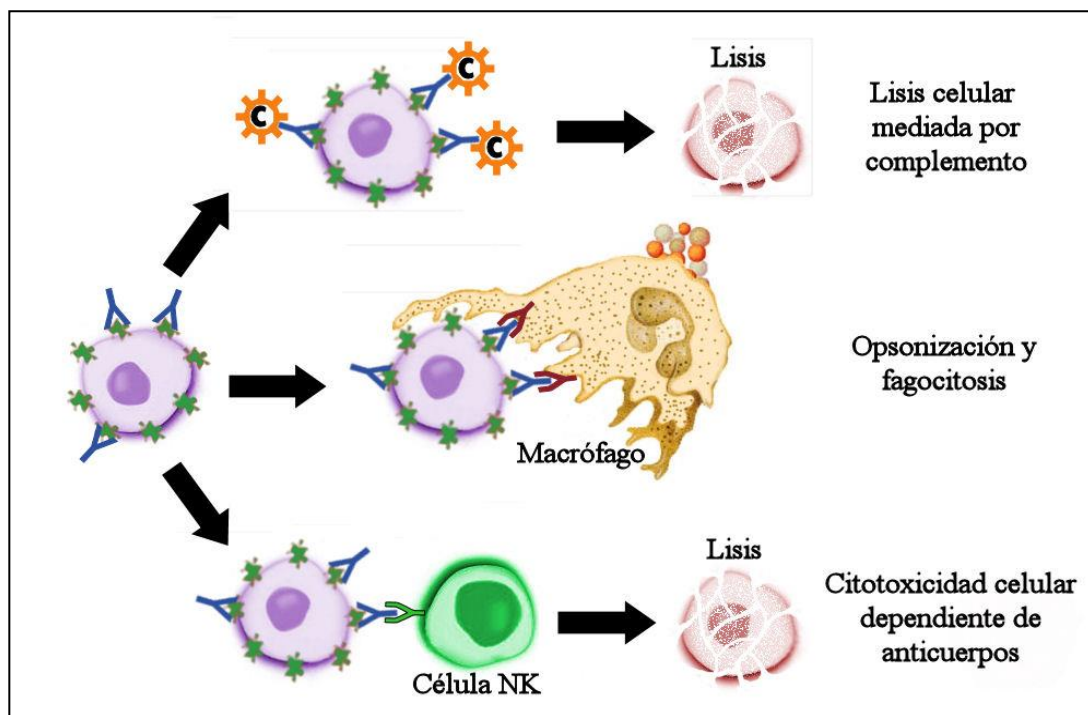


Figura 11: Reacciones de hipersensibilidad tipo II mediadas por anticuerpos citotóxicos

Reacciones Tipo III, mediadas por inmunocomplejos³⁰:

En estas reacciones participan anticuerpos IgG e IgM, la vía del complemento y los neutrófilos y se caracterizan por la formación de inmunocomplejos (IC) entre los antígenos y anticuerpos solubles (IgM o IgG) que generan inmunoprecipitados que se

depositan en tejidos como el endotelio de pequeños vasos sanguíneos o la membrana basal glomerular. La activación del complemento provoca la liberación de factores quimiotácticos que desencadenan una serie compleja de respuestas inflamatorias que se agravan por una fagocitosis incompleta y la liberación de especies reactivas de oxígeno (Figura12). Los síntomas clínicos desarrollados dependen del órgano diana en el que se depositen los inmunocomplejos, que fundamentalmente son riñones, pulmones, articulaciones y piel. La manifestación típica es un cuadro parecido a la enfermedad del suero que se caracteriza por la aparición de exantema, fiebre, artralgias y ocasionalmente adenopatías. Este cuadro se describe fundamentalmente en la infancia y es secundaria a la administración de cefalosporinas, fundamentalmente cefaclor.

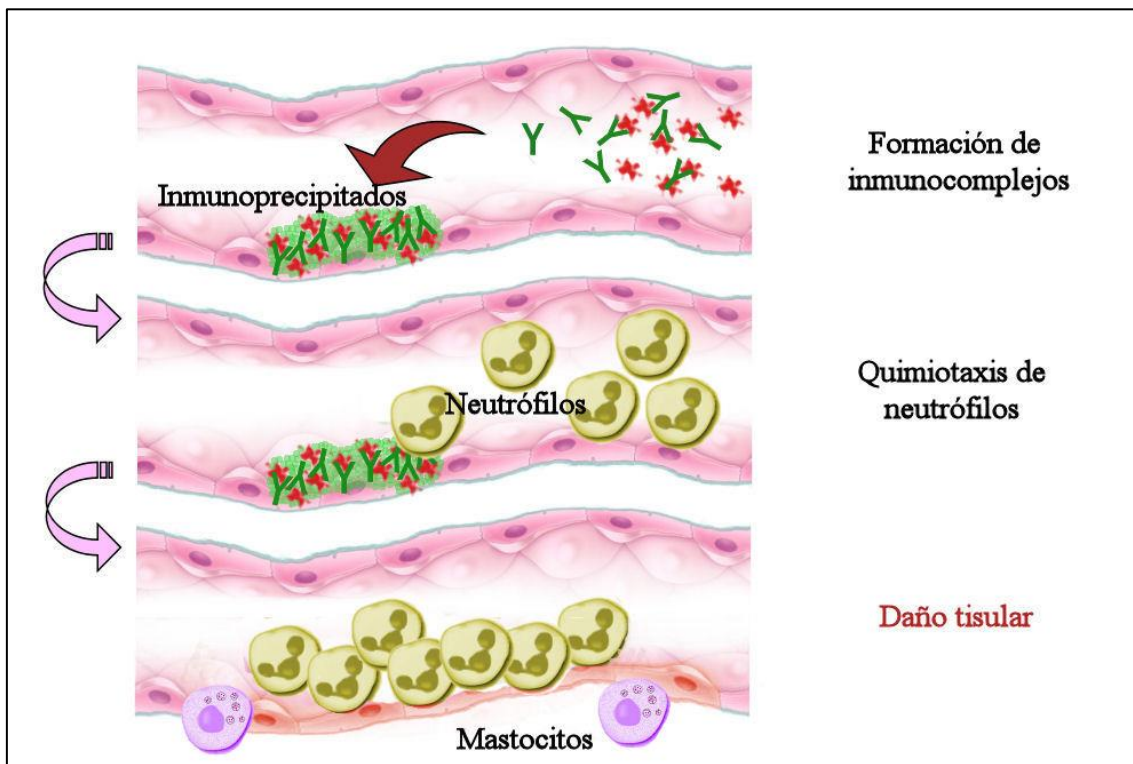


Figura 12: Reacciones de hipersensibilidad tipo III mediadas por inmunocomplejos

Reacciones Tipo IV, mediadas por células T³⁰:

Estas reacciones no están mediadas por anticuerpos sino que el antígeno interacciona directamente con las células T que actúan como células efectoras. La liberación de citoquinas tras la producción de un daño en el tejido provoca, en un segundo contacto con el antígeno, la captura y extravasación al tejido afectado de linfocitos T específicos (fase de reacción) a los que ya se les había presentado el antígeno en un contacto anterior (fase de sensibilización). Una vez en el tejido, estas células liberan mediadores pro-inflamatorios que provocan citotoxicidad y citoquinas

específicas que atraen hacia el tejido monocitos, macrófagos y otras células T que son las encargadas de mediar la respuesta inflamatoria (Figura 13).

El espectro clínico de las reacciones Tipo IV es amplio y afecta fundamentalmente a la piel, con manifestaciones leves como los exantemas maculopapulares (EMP) y el exantema fijo medicamentoso (EFM), hasta cuadros clínicos graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP del inglés *Acute generalized exanthematous pustulosis*). Por suerte la mayoría de las reacciones a BL mediadas por linfocitos T suelen ser EMP de intensidad leve-moderada siendo excepcional la aparición de reacciones más graves.

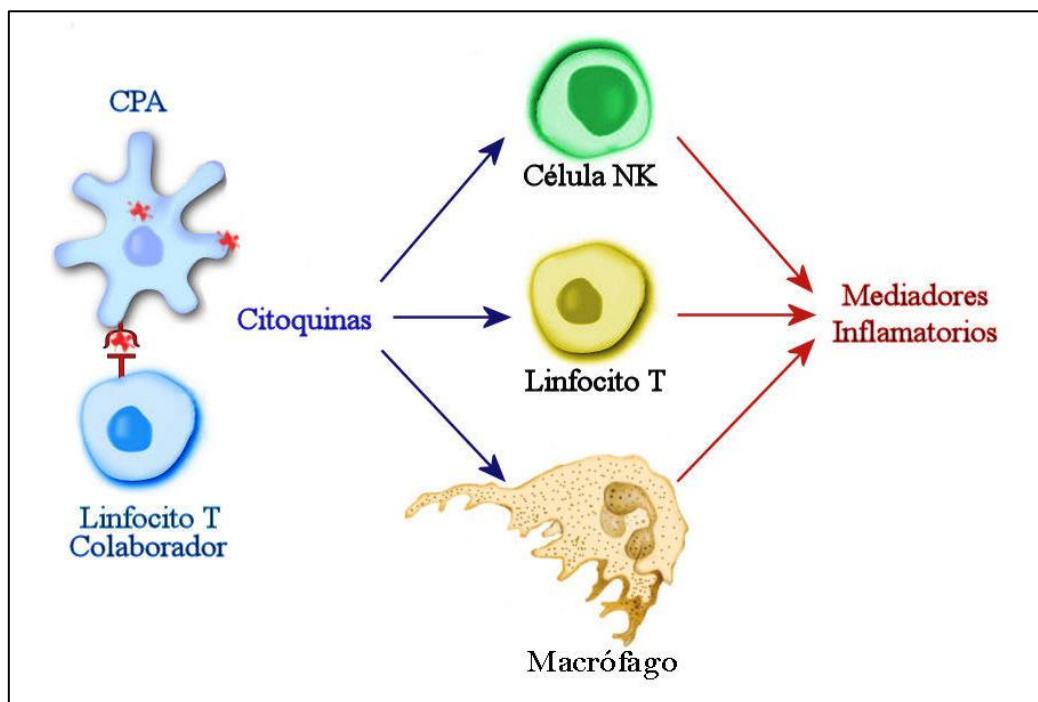


Figura 13: Reacciones de hipersensibilidad tardía o tipo IV mediadas por células T.

Las reacciones mediadas por linfocitos T son heterogéneas en sus manifestaciones clínicas y mecanismos implicados. Por ello se han subclasificado en varios grupos³²⁻³⁴:

- Tipo IVa: Respuesta inmunológica mediada por linfocitos T de tipo Th1 con producción de interferón gamma (IFN- γ), donde se observa una elevada activación e infiltración de monocitos. El eccema de contacto es la patología característica de este tipo de reacciones.

- Tipo IVb: Respuesta caracterizada por la presencia de linfocitos T que muestran una respuesta Th2 con producción de IL-4 e interleucina 5 (IL-5) e infiltración eosinofílica. Dentro de este tipo de reacciones se incluyen diversas patologías como el

EMP o el síndrome de hipersensibilidad a fármacos o reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS del inglés *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

- Tipo IVc: Respuesta de citotoxicidad celular mediada por linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, productores de perforina y granzima B y en la que intervienen mecanismos de apoptosis mediados por la proteína Fas. Este mecanismo lo encontramos asociado a diferentes patologías como los EMP y la NET.

- Tipo IVd: Respuesta que se caracteriza por el reclutamiento y activación de neutrófilos mediado por linfocitos T productores de interleuquina 8 (IL-8). Esta respuesta es característica de la AGEP.

Actualmente esta clasificación no está completamente aceptada en la práctica clínica ya que existen cuadros clínicos que pueden encuadrarse en varios subtipos de las reacciones tipo IV.

3.2 Clasificación según el intervalo de aparición de la reacción

Levine en 1966 a través del estudio de reacciones a BP, clasificó las reacciones de hipersensibilidad a BL según el tiempo de aparición de los síntomas tras la toma del fármaco en inmediatas, aceleradas y tardías³⁵. Esta clasificación se generalizó posteriormente para reacciones inducidas por cualquier medicamento.

- **Inmediatas**, ocurren en menos de 1 hora tras la toma del fármaco y están mediadas por anticuerpos IgE. Se corresponden con las reacciones tipo I de Gell y Coombs³⁰. Según Levine³⁵ ocurren entre 2 a 20 minutos tras la toma de penicilina y se manifiestan como urticaria, hipotensión o choque y con menos frecuencia como sibilantes, rinitis o edema laríngeo. Cuando la reacción es grave (anafilaxia) puede tener un curso fatal.

- **Aceleradas**, aparecen en el intervalo variable de 2 a 48 horas y se refieren a ella como reacciones similares a la enfermedad del suero. Se suelen manifestar como urticaria que ocasionalmente se puede acompañar de edema laríngeo.

- **Tardías**, aquellas que aparecen a partir de las 72 horas posteriores a la toma del fármaco y se desarrollan diferentes cuadros de exantema y otras que incluyen fiebre, anemia hemolítica, trombocitopenia y proteinuria³⁵. Gell y Combs³⁰ describieron su mecanismo mediado por células T y se corresponden con las reacciones tipo IV.

Las reacciones aceleradas quedan en un terreno incierto y en ocasiones son difíciles de diferenciar. Por ello en 1995¹⁰ se propone la clasificación en inmediatas (<1 hora) y no inmediatas (>1 hora) englobando esta última tanto las reacciones aceleradas como las tardías, clasificación que se ha venido aceptando desde entonces (Tabla 3).

Las reacciones inmediatas ocurren en la primera hora tras el contacto con el agente alérgico, a través de un mecanismo IgE mediado, manifestándose como urticaria, AE, anafilaxia o choque anafiláctico. Las reacciones no inmediatas ocurren desde varias horas, hasta días o semanas después de la toma del fármaco y aún un grupo heterogéneo de entidades clínicas respecto a los síntomas (dermatitis de contacto alérgica (DCA), EMP, DRESS, AGEF, EFM, SSJ y NET) y mecanismos inmunológicos implicados.

	Reacciones Inmediatas	Reacciones No Inmediatas
Intervalo de Reacción	< 1 hora	1-72 horas
Mecanismo de Acción	Mediadas por anticuerpos IgE	Mediadas por células T
Respuesta Celular	Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13)	Th1 (IFN γ , IL-2, IL-12) Th2 (IL-4, IL-5) Perforina, granzima B, IL-8
Cuadros Clínicos	- Urticaria/AE - Choque anafiláctico	- Eritema multiforme - Exantema - Urticaria - Exantema Fijo Medicamentoso - Vasculitis - Pustulosis exantemática - Dermatitis de contacto - Necrolisis Epidérmica Tóxica - Síndrome Stevens-Johnson

Tabla 3: Clasificación de reacciones inmediatas y no inmediatas (*Adaptado del texto de Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? Allergy 1995; 50:777-82*)¹⁰

En un estudio realizado en 2013, se confirmó que las reacciones aceleradas están mediadas por células T efectoras³⁶ corroborando así lo establecido por el Dr. Blanca¹⁰ en 1995. En este estudio, se evaluaron tres pacientes con reacciones clasificadas como aceleradas frente a AX según la clasificación de Levine³⁵, y se les realizó estudio *in vivo*, no detectando positividad para pruebas cutáneas intradérmicas (ID) con lectura tardía a las 6, 12, 24 y 48 horas y pruebas *in vitro*, en las que no se halló IgE específica. Además, cuando se realizó una prueba de exposición oral controlada con AX no se detectó un aumento de los niveles de triptasa durante la reacción. En cambio, sí que se observaron cambios celulares y de biomarcadores en sangre extraída en el momento de la reacción (T1), con un aumento de linfocitos CD8⁺ y natural killer CD56⁺ (NK), un aumento de la expresión de perforina y granzima B en células NK, de IFN- γ y de factor de necrosis tumoral (TNF- α) en células CD3⁺ y CD56⁺ sin detectarse cambios en la producción de IL-4, y un aumento de expresión de receptores de quimioquinas CXCR3

y CCR4 en células T. Todos estos datos apoyaron la existencia de una respuesta inmunológica Th1. Además se realizó biopsia cutánea durante la reacción, que en el estudio inmunohistoquímico reveló la presencia de células T, en su mayoría CD4⁺, NK y macrófagos sin células B (CD20) y la presencia de quimioquinas Th1 (CXCL9 y CCL27) y sus receptores (CXCR3 y CCR10). Con todos estos datos, en las reacciones aceleradas por AX se evidencia una respuesta mediada por células T, sin poder demostrar la implicación de un mecanismo IgE mediado.

Poco tiempo después, en 2014, se realizó un consenso internacional en alergia a medicamentos³⁷, donde la clasificación de las RHF según el intervalo de aparición de los síntomas difiere de la previamente descrita³⁵:

- **Reacciones inmediatas** son posiblemente inducidas por un mecanismo IgE mediado y ocurren entre 1-6 horas tras la última administración del fármaco. Típicamente sucede en la primera hora tras la primera administración del tratamiento y se suele manifestar como urticaria, AE, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) o como anafilaxia o choque anafiláctico³⁸.

- **Reacciones no inmediatas** pueden ocurrir en cualquier momento a partir de una hora de la toma del medicamento. Comúnmente ocurren tras varios días de tratamiento y están a menudo asociadas con un mecanismo dependiente de células T. Los EMP y las urticarias retardadas son las presentaciones clínicas más frecuentes de estas reacciones no inmediatas.

Esta clasificación también deja en un terreno incierto las reacciones que acontecen entre 1-6 horas tras la toma del medicamento, y por tanto pueden clasificarse tanto como reacciones inmediatas como no inmediatas.

4. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS REACCIONES ALERGICAS A BL

4.1 Epidemiología

Diferentes estudios sistemáticos realizados en población general, utilizando datos de pacientes hospitalizados y que acudían al servicio de urgencias, coinciden en que la prevalencia de las reacciones alérgicas a fármacos varía del 6-10% del total de las RAF³⁹. Pero dado que la alergia a fármacos no es un proceso estable por el cambio en los patrones de prescripción, la retirada y aparición de nuevos fármacos, y que en ocasiones no existen criterios unificados para su diagnóstico, no es fácil establecer la prevalencia e incidencia de las RAF en la población general.

Los antibióticos BL son los fármacos más frecuentemente implicados en reacciones IgE mediadas. Los estudios realizados por Weiss⁴⁰ en los años 80, indicaron que las reacciones alérgicas a penicilinas afectaban al 10% de los pacientes hospitalizados o ambulatorios. Estos datos también fueron refrendados por Kanny⁴¹, que teniendo en cuenta los datos aportados por los pacientes en la historia clínica, estimó que la alergia a BL la padecían aproximadamente el 10% de la población, sin embargo, menos del 24% de los casos iniciales eran finalmente confirmados en adultos y se reducía a menos de un 10% en la población infantil⁴², aunque hay datos que varían del 7 al 60%⁴³⁻⁵¹. Doña⁴² estimó que la prevalencia de reacciones inmediatas a BL entre todas las RHF era del 16.6%.

Respecto al tipo de reacción, Adkinson⁵² publicó que la incidencia de reacciones anafilácticas ocurrían en 0,004-0,015%. Los diversos trabajos realizados a lo largo de la década de los 90, arrojaban porcentajes del 23.8-25% de urticaria o AE y del 74.3-76% de anafilaxia cuando el fármaco implicado era una aminopenicilina⁵³⁻⁵⁴.

Respecto a las cefalosporinas, en los años 80, Norrby⁵⁵ comunicó reacciones cutáneas del 1% y 3 % con cefuroxima y ceftriaxona respectivamente. Sin embargo, Romano⁵⁶ realizaron un estudio entre 1996 y 2004 con 76 pacientes que habían presentado una reacción inmediata tras la administración de cefalosporinas, de los cuales el 77.1% presentó una anafilaxia.

Sin embargo, el fármaco implicado como responsable de la reacción ha ido variando a lo largo de los años. Los estudios realizados en EEUU en la década de los 70 por Sullivan⁵⁷, indicaban una prevalencia de sensibilización a penicilina del 63% tras

estudiar a 740 sujetos. En esa misma época, Basomba⁸ en España obtuvieron un 56% de pruebas cutáneas positivas a penicilina, no testando otros reactivos.

Ya a partir de finales de los años 80, se comenzó a detectar un cambio, con una disminución de la sensibilización a penicilina hasta niveles inferiores al 50% y un aumento de la sensibilización a AX, que se ha ido manteniendo en el tiempo¹⁶⁻¹⁷. El estudio realizado por Doña^{42, 58-59} en el periodo de 2005 a 2010, detectó que la alergia a BL continuaba siendo la causa más frecuente de RHF mediada por mecanismo inmunológico. En él, describió un aumento significativo en el porcentaje de reacciones atribuidas a AX-CLV de un 10 a un 35%, con el correspondiente descenso en el número de reacciones atribuidas a AX, posicionándose así la AX como el BL más frecuentemente implicado en combinación o no con el CLV. A este respecto, Torres⁶⁰ en 2010, estudió un grupo de pacientes con reacción tras la toma de AX-CLV, presentando alergia a todo el grupo de penicilinas el 9%, a AX el 62% y a CLV 29%. Mientras que en el llevado a cabo por Blanca-López⁶¹ encontró un 10% menos de alérgicos a CLV (todo el grupo de penicilinas 12 %; AX 69%; CLV 19%). En ambos estudios se podía apreciar como el CLV ha pasado a ser un sensibilizante frecuente en la alergia a BL y como ha llegado a superar en la actualidad a la BP en España.

4.2 Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo (FR) que han mostrado influenciar en la expresión clínica de las RHF en general y a antibióticos BL en particular y que pueden estar relacionados con las características del paciente y del fármaco⁵⁸.

4.2.1 Dependientes del paciente

- Edad y sexo⁶²⁻⁶⁶, las RHF son más frecuentes en población adulta que infantil, diferencias que pueden deberse a la inmadurez del sistema inmune y a la menor toma de fármacos y a menor dosis en los niños. En el grupo de edad adulta es más raro encontrarlas en ancianos, debido a la senescencia de su sistema inmune, que lo hace menos reactivo. Aunque no demostrado totalmente, parecen ser más frecuentes en el sexo femenino, probablemente influenciado por un mayor consumo de fármacos en este grupo. En un estudio realizado por Park⁶⁷ el 83% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas a penicilina eran mujeres.

- Historia previa de reacciones con fármacos, en algunos pacientes, una historia de reacciones alérgicas a fármacos no relacionados conlleva un riesgo elevado de reacciones, especialmente IgE mediadas⁵⁸. Sullivan⁵⁷ describió que un 21% de los

pacientes con reacciones inmediatas a penicilinas desarrollaban más tarde reacciones con antibióticos no BL, comparado solo con el 1% de los que no son alérgicos a BL. Este hallazgo también fue descrito posteriormente por Blanca-López⁶⁸.

- Atopia, se ha especulado que la exposición a haptenos puede contribuir al incremento de reacciones, conduciendo a la llamada hipótesis hapteno-atopia^{58,69}. Recientemente se ha indicado que la atopia podría ser un FR para las reacciones inmediatas a BL^{58,70}.

- Enfermedades concomitantes⁵⁸, algunas enfermedades pueden predisponer al desarrollo de RHF como ocurre en algunas infecciones virales causadas por herpes virus, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y que estas pueden incrementar su duración y gravedad. También predispone a RHF el asma y lupus eritematoso sistémico.

- Factores genéticos⁷¹⁻⁷⁵, se ha descrito la existencia de una predisposición familiar a desarrollar reacciones alérgicas, de modo que los hijos de padres alérgicos a un antibiótico tendrían un riesgo relativo de padecer una reacción alérgica a antibióticos 15 veces superior al de niños sin esos antecedentes⁷¹. Aunque no se ha demostrado una relación genética clara, existen datos que muestran una asociación entre varias reacciones de hipersensibilidad graves y ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA). Los alelos HLA-B*1502 y HLA-B*5801 se han relacionado con el riesgo de desarrollar una RHF grave a antiepilépticos y alopurinol en algunos grupos étnicos de origen asiático^{74, 76-77}. Mientras que la relación entre HLA-B*5701 y las reacciones alérgicas a abacavir se han observado a nivel mundial con independencia del grupo étnico⁷⁸⁻⁷⁹.

Algunos estudios han mostrado la importancia del mecanismo IgE mediado en las reacciones a BL y la implicación de IL-4, IL-13 y la cadena alfa del receptor de IL-4⁸⁰. Se han descrito asociaciones genéticas con reacciones a antibióticos BL, que incluyen la variante E237G del gen de la cadena beta del receptor IgE de alta afinidad FcεR1b y los polimorfismos IL-4RaQ576R e IL-4-IL-13-SNP en población de origen chino⁸¹⁻⁸². En población italiana⁸³ se han descrito polimorfismos de IL-13 (variantes R130Q y -1055C > T) e IL-4RA (variantes 150V, S478P y Q551R). Otro estudio también en población italiana refiere una mayor frecuencia de HLA-A2 y DRw52, y una menor prevalencia de DR4 en pacientes con reacciones de hipersensibilidad no inmediata a BL⁸⁴.

4.2.2 Dependientes del fármaco

- Peso molecular (PM) y características químicas⁵⁸, los fármacos, al actuar como antígenos, pueden ejercer diferentes funciones inmunológicas y su capacidad inmunogénica viene determinada por diferentes características químicas y metabólicas. La mayoría de los fármacos implicados en RHF son de PM inferior a 1000Da y deben unirse a estructuras macromoleculares, como se describe en la teoría del hapteno del próximo apartado, para interactuar con el sistema inmune. Es importante destacar que algunos fármacos se vuelven reactivos tras su metabolismo y son sus metabolitos los responsables de la reacción.

- Vía de administración y dosis, respecto a la vía de administración⁸⁵, se piensa que la aplicación de fármacos sobre la piel o por vía intramuscular o intravenosa se asocia a una mayor incidencia de sensibilización que la administración oral. La administración de forma intermitente y de forma repetida parece influir en la sensibilización más que la administración de forma ininterrumpida. Se ha detectado que el tratamiento a altas dosis es más necesario para desencadenar una respuesta mediada por células T⁸⁶, que para una reacción IgE mediada. Así, en el caso de la penicilina se ha demostrado que el empleo de dosis moderadas durante poco tiempo con intervalos libres induce sensibilización con mayor frecuencia que cuando se utiliza a dosis altas y sin dejar intervalos libres⁸⁷. Otro factor a tener en cuenta es si existen impurezas en los fármacos o los propios aditivos ya que pueden actuar como moléculas portadoras y favorecer la sensibilización⁸⁸.

5. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ALERGICAS A BL

5.1 Los BL como haptenos

La interacción de los fármacos BL con el sistema inmune puede ser explicada por tres hipótesis diferentes, la hipótesis del hapteno, la más extendida, la hipótesis del peligro y la de interacción farmacológica.

5.1.1 Hipótesis del hapteno

Los haptenos son especies de bajo PM, compuestos químicos pequeños, generalmente de menos de 1000 Da, que no tienen capacidad inmunogénica por sí mismos. Sin embargo cuando los fármacos se degradan y/o metabolizan, pueden volverse reactivos uniéndose de forma covalente a proteínas del organismo, ADN u otros componentes y así formar nuevos determinantes antigénicos que sí presentan la capacidad de estimular al sistema inmune. Esta hipótesis formulada por Landsteiner⁸⁹ en 1935 es en la actualidad la más aceptada por la comunidad científica⁹⁰⁻⁹¹ para explicar el reconocimiento por parte del sistema inmune de los fármacos.

De hecho, los antibióticos BL son estructuras de bajo PM que se comportan como haptenos, y que deben unirse a proteínas transportadoras para inducir una respuesta inmunológica⁹². El complejo hapteno-molécula transportadora puede ser captado, procesado por las CPA y presentado a los linfocitos para la producción de anticuerpos específicos que reaccionarán frente al determinante antigénico formado por el hapteno y puede que en parte por regiones de la molécula transportadora.

Existen dos mecanismos de haptениzación descritos:

a) Haptениzación directa, que ocurre en fármacos químicamente reactivos, como es el caso de penicilinas y cefalosporinas, que son capaces de reaccionar de forma covalente con macromoléculas en condiciones fisiológicas para formar un complejo hapteno-molécula transportadora⁹³.

b) Haptениzación tras la bioactivación del fármaco, ocurre en la mayor parte de los medicamentos ya que estos no son reactivos químicamente, pero a pesar de ello pueden estimular el sistema inmune previa bioactivación, obteniendo metabolitos capaces de unirse covalentemente a macromoléculas. Este fenómeno es conocido como hipótesis del prohapteno y ocurre con fármacos como el sulfametoxazol⁹⁰.

La proteína modificada por un hapteno es reconocida por el sistema inmune como una proteína extraña y procesada por las CPA antes de ser presentada a los linfocitos T y B. En las CPA las proteínas son degradadas hasta péptidos formados por

8-15 aminoácidos, a los que el hapteno puede estar unido⁹⁴ y que son presentados en la superficie de las CPA unidos de forma no covalente a las moléculas de HLA, ya sea de clase I o clase II. Las moléculas HLA clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo y son reconocidas por linfocitos T CD8⁺, mientras que las moléculas HLA clase II se encuentran en CPA como son los macrófagos, células B, células de Langerhans y células dendríticas (CD) y son reconocidas por linfocitos T CD4⁺. Según si las proteínas a las que se ha unido el hapteno son intracelulares o extracelulares estaremos ante una vía de procesamiento u otra. Las dos vías de procesamiento consisten en:

a) Procesamiento de antígenos intracelulares para su presentación asociada a HLA de clase I. Los fármacos o sus metabolitos entran en la célula y se unen a proteínas intracelulares. Estos complejos son degradados en los proteosomas y pasan al retículo endoplásmico (RE), donde se unen a moléculas HLA de clase I recién sintetizadas y son expuestas en la superficie celular, donde pueden ser reconocidos por linfocitos T CD8⁺ (citotóxicos)⁹⁵.

b) Procesamiento de antígenos extracelulares endocitados para la presentación asociada a HLA de clase II. Los fármacos o metabolitos unidos a proteínas extracelulares son captados e interiorizados en endosomas por CPA. Los complejos hapteno-proteína son degradados por acción enzimática en los endosomas y lisosomas, donde se asocian a moléculas HLA de clase II que son sintetizadas en el RE y transportadas a los endosomas. Finalmente, los complejos péptido-HLA de clase II, se expresan sobre la superficie de las CPA para su reconocimiento por los linfocitos T CD4⁺ (cooperadores), que a su vez se pueden subdividir en linfocitos Th1 y Th2⁹⁵ según su perfil de producción de citoquinas.

Según este modelo, las reacciones alérgicas inmediatas se desarrollaran por la formación de conjugados covalentes de fármacos con proteínas circulantes o extracelulares, ya que son los que interaccionaran con los linfocitos Th2 que activan a las células B para la síntesis de anticuerpos IgE.

Las reacciones no inmediatas, se producirían por la interacción del conjugado covalente del fármaco y la proteína con el receptor T de las células T (RcT), que liberarán mediadores proinflamatorios y citoquinas, que atraen a monocitos, macrófagos y otros linfocitos que mediaran la respuesta inflamatoria⁹¹.

5.1.2 Teoría del peligro e importancia de las “señales de peligro” en el contexto de la hipótesis del hapteno

El principal aspecto de las RHF es que una pequeña modificación química en una proteína autóloga puede conducir al desarrollo de una respuesta inmunológica dirigida específicamente contra esa proteína modificada, que en última instancia produce daños en los tejidos a través de distintos mecanismos inmunológicos o puede desencadenar una respuesta inmunológica sin provocar un daño tisular. De acuerdo con la teoría del peligro propuesta por Matzinger⁹⁶, el sistema inmune no respondería a entidades “extrañas” pero sí a entidades “peligrosas”. Este modelo sugiere que la fuerza motriz del sistema inmune es la necesidad de detectar el peligro y proteger al organismo frente a él, por lo que sólo responde a los antígenos asociados con el peligro que en este contexto se puede definir como cualquier elemento que cause estrés o muerte celular.

De acuerdo con este modelo, son necesarias dos señales para que se desarrolle una respuesta inmunológica. La señal 1 se define como aquella señal que se produce cuando un receptor específico de un antígeno (Ig o RcT) contacta con su antígeno, y la señal 2 es un conjunto de señales coestimuladoras tales como infecciones concurrentes, la exposición a endotoxinas, la estimulación por citoquinas, alteraciones metabólicas o la toxicidad de fármacos, y que se han denominado “señales de peligro”⁹⁷. La presencia o ausencia de la señal 2 determina que se produzca una respuesta inmunológica o un mecanismo natural de tolerancia⁹⁶ (Figura 14).

En general se pueden detectar complejos fármaco-proteína en personas que toleran dicho fármaco y sólo algunos individuos llegan a desarrollar una reacción alérgica. Este hecho pone de manifiesto la importancia de las señales coestimuladoras en la activación del sistema inmune. Hay estudios en los que se ha observado que las “señales de peligro” aumentan la formación de complejos fármaco-proteína⁹⁷ y que los factores que alteran las condiciones redox del organismo pueden ser importantes en la formación de complejos con fármacos que tienen capacidad de reaccionar con grupos tioles, y que por tanto pueden ser relevantes para las propiedades antigénicas de dicho fármaco⁹⁸.

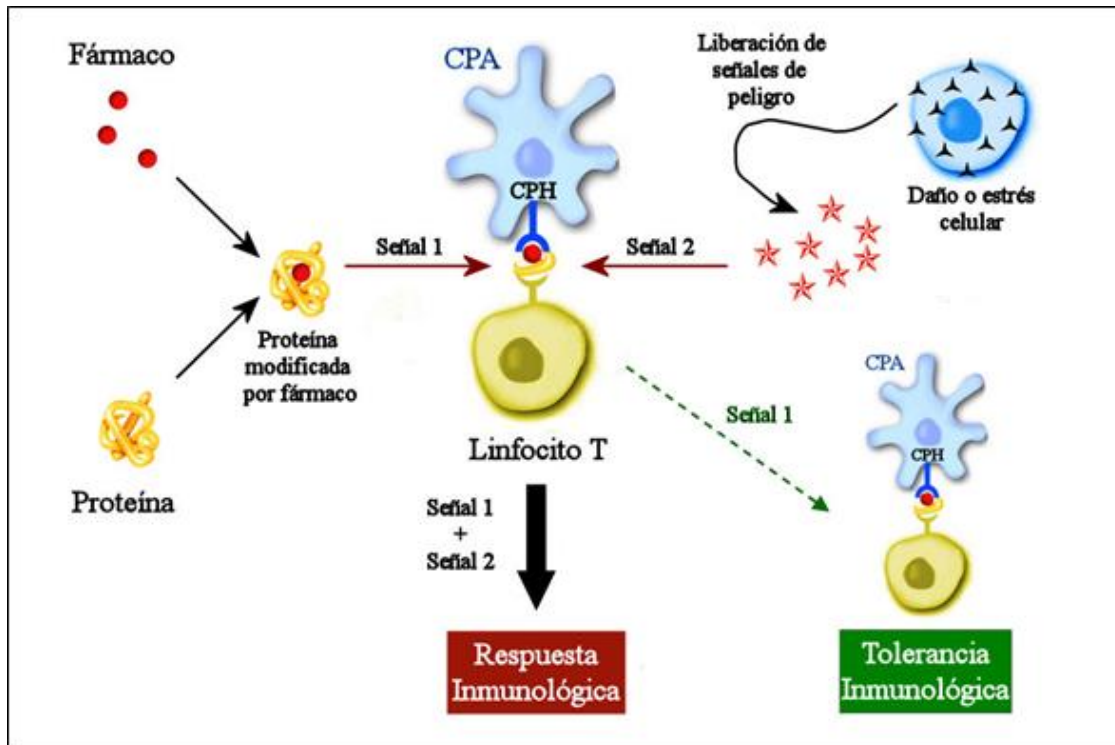


Figura 14: Teoría de las “señales de peligro” aplicada al mecanismo descrito en la hipótesis del hapteno

5.1.3 Concepto de la interacción farmacológica con receptores inmunológicos (“p-i concept”)

En los últimos años el grupo del Dr. Pichler ha desarrollado una hipótesis sobre una nueva posibilidad de interacción farmacológica, ya que la hipótesis del hapteno no se ha podido demostrar con algunos fármacos. La han denominado “**p-i concept**” (del inglés *pharmacologic interactions of drugs with immune receptors*). Según esta teoría, fármacos químicamente inertes, incapaces de unirse covalentemente a péptidos o proteínas, pueden, sin embargo, activar ciertas células T si presentan la suficiente afinidad con diferentes RcT o moléculas de HLA. No necesitarían de la unión covalente a una macromolécula para inducir una respuesta inmunológica, sino que podrían unirse directamente con los receptores de manera reversible mediante fuerzas de Van der Waals, interacciones electroestáticas y puentes de hidrógeno (Figura 15), activando a linfocitos T que orquestan toda una cadena inflamatoria^{90,99}.

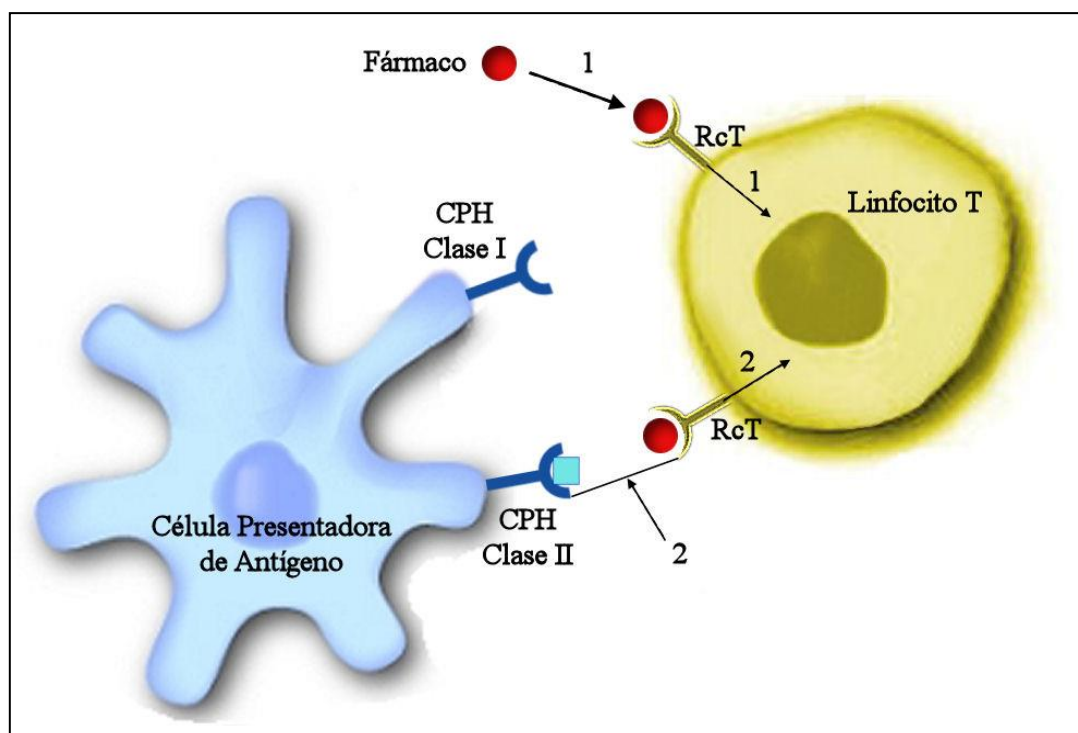


Figura 15: Activación de linfocitos T según el modelo del “p-i concept”. El fármaco se une a varios Receptores de célula T (RcT) (1) con la suficiente afinidad para desencadenar una señal. La interacción fármaco-RcT se complementa con la interacción con el CPH (2)¹⁰⁰.

En el modelo p-i concept, al no interactuar el fármaco de forma covalente con proteínas, se han desarrollado 3 hipótesis diferentes⁹⁰ para explicar cómo se produce una segunda señal, que resulta esencial para el inicio de la respuesta inmune.

1.- En primer lugar se cree que el fármaco activa a células T efectoras memoria y no a las células T vírgenes, por lo que solo aquellas células T pre-activadas serían susceptibles de la estimulación, al presentar un menor umbral de activación.

2.- Los fármacos incluidos en p-i concept pueden tener una actividad intrínseca adicional que de alguna forma active a las CD actuando como segunda señal de peligro.

3.- Aunque se han identificado varios fármacos bajo el p-i concept, (sulfametoxazol¹⁰¹⁻¹⁰², lamotrigina¹⁰³, carbamacepina¹⁰⁴), sus metabolitos pueden formar conjugados hapteno-proteína desarrollando así reacciones de hipersensibilidad. Se ha detectado que muchos clones de células T reaccionaban con el fármaco en cuestión y otros con sus metabolitos, existiendo simultáneamente una respuesta a través de haptenos y otra por interacción directa (p-i concept).

Esta hipótesis aún hay que tomarla con reservas, ya que no ha sido plenamente aceptada por la comunidad científica, si bien podemos pensar que el modelo clásico de la hipótesis del hapteno y el modelo del “p-i concept” no son excluyentes y, como se

describe en la hipótesis tres, pueden ocurrir paralelamente e interactuar uno con otro (Figura 16).

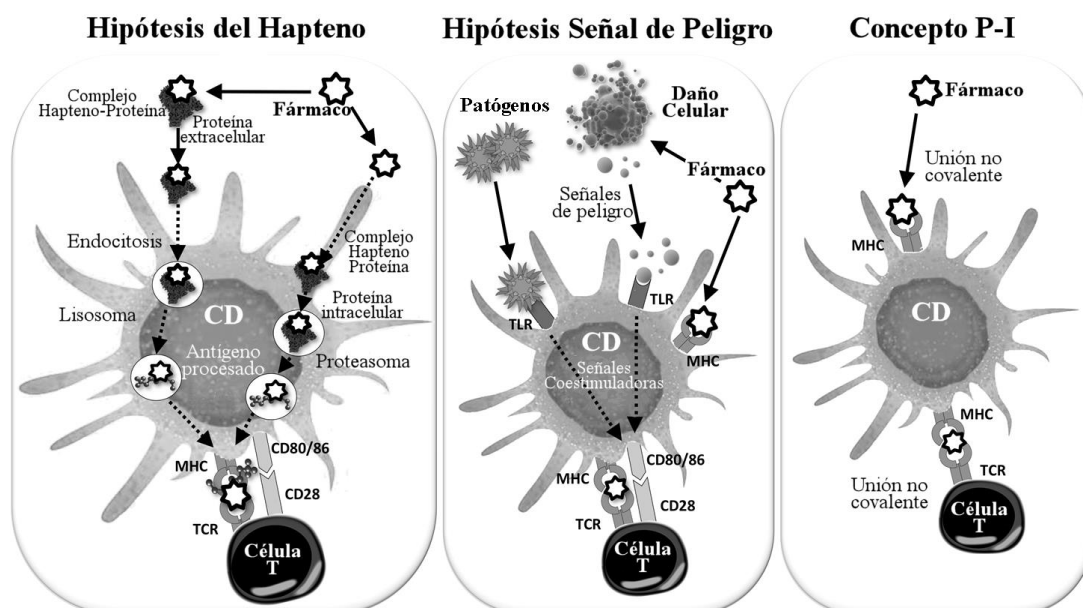


Figura 16: Hipótesis de BL como haptenos (Extraído de Ariza A et al. *Hypersensitivity Reactions to Betalactams: Relevance of Hapten-Protein conjugates. J Invest Allergol Clin Immunol* 2015;25(1):12-25)⁹¹

5.2 Determinantes antígenicos de BL

Los BL al ser químicamente activos no precisan de metabolización para unirse a proteínas y lo hacen covalentemente tras el ataque nucleofílico del anillo BL, a través de un grupo amino libre de los residuos aminoacídicos de la proteína, formándose un enlace amida entre el grupo carbonilo del anillo BL abierto y el grupo amino libre de la proteína¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Dentro del grupo de los antibióticos BL, la BP ha sido la mejor estudiada inmunoquímicamente, y su hapteno es el modelo a seguir en el estudio de los demás procesos de haptización de fármacos.

En los últimos 50 años, se han identificado diferentes determinantes antígenicos de las penicilinas en función de las modificaciones en su estructura química y en el punto de unión a proteínas transportadoras^{21, 107-109}. Debido a que alrededor del 95% de las moléculas de penicilina se unen por el grupo carbonilo del anillo BL abierto con un grupo amino libre de la proteína, el bencilpeniciloilo (BPO) se ha conocido como determinante mayor de la BP. Se ha observado el mismo proceso en la AX dando lugar al determinante amoxiciloilo (AXO) y en la AMP dando el ampiciloilo (AMO) como determinantes mayores (Figura 17).

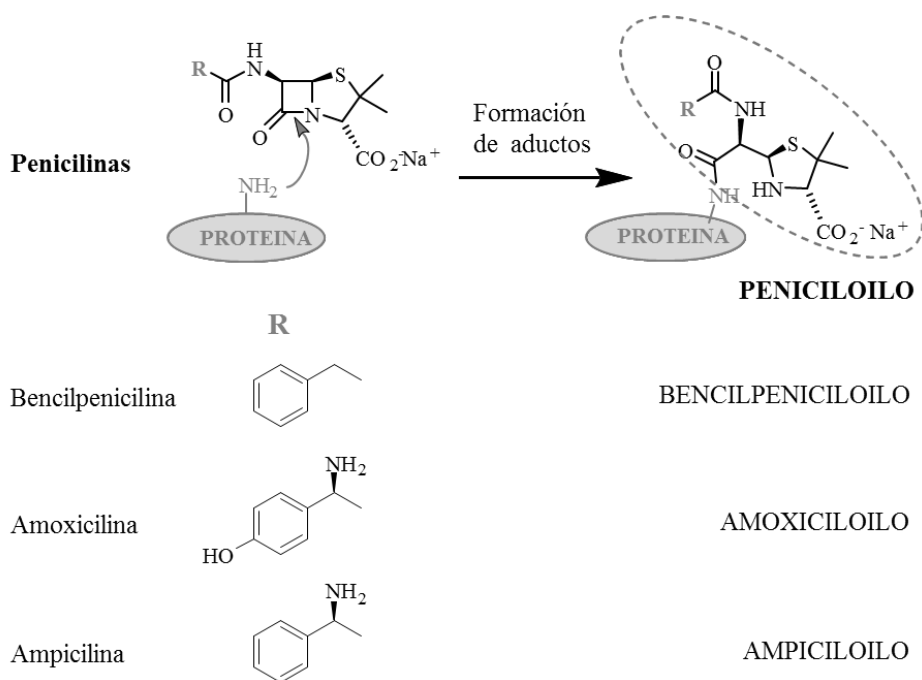


Figura 17: Estructura química de los determinantes mayores: Bencilpeniciloilo, amoxiciloilo, ampiciloilo.

Pero durante la metabolización de las penicilinas también se producen otros determinantes antigénicos que representan solo el 5% del total de los metabolitos y que se denominan determinantes menores, haciendo referencia a la abundancia con la que aparecen¹⁰⁶, como son ácido peniciloico, penicilenato, penicilanil, penamaldato, penaldato, d-penicilamida y penicoil entre otros (figura 18) y de la amoxicilina el ácido amoxiciloico y la diketopiperacina (figura 19). De muchos, se desconoce su relevancia clínica o sus características inmunológicas¹¹⁰, pero si ha quedado de manifiesto que producen reacciones inmediatas con manifestaciones clínicas graves^{35, 111}.

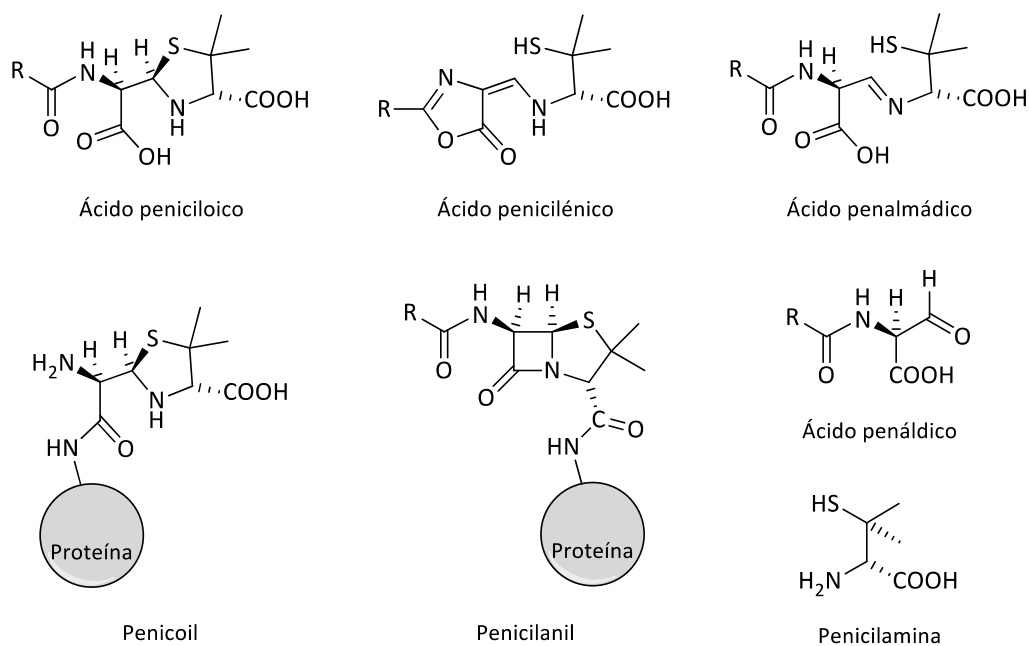


Figura 18: Estructura química de los determinantes menores de Bencilpenicilina

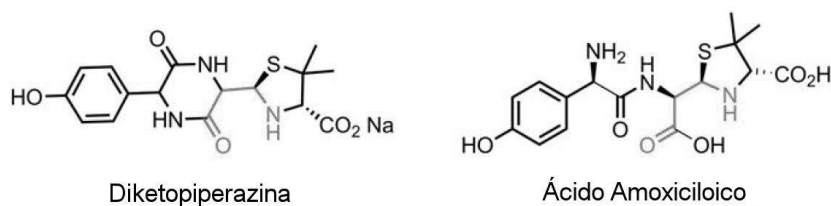


Figura 19: Estructura química de los determinantes menores de Amoxicilina

En los estudios realizados por de Haan¹¹² con producción de 3 anticuerpos monoclonales (Pen 4, Pen 7 y Pen 9) frente al grupo BPO y refrendado por Fukushima¹¹³ posteriormente, se determinan tres epítomos diferentes, la estructura de la cadena lateral reconocida por Pen 4, que difiere de unas penicilinas a otras y por tanto específica de cada una, un nuevo determinante que sería la región de unión penicilina-proteína transportadora por el grupo carbonilo del anillo BL a un grupo amino libre de la proteína, reconocido por Pen 7 y el anillo tiazolidina de la penicilina, común a todas ellas y que es reconocido por Pen 9, a pesar de diferencias en las cadenas laterales (Figura 20).

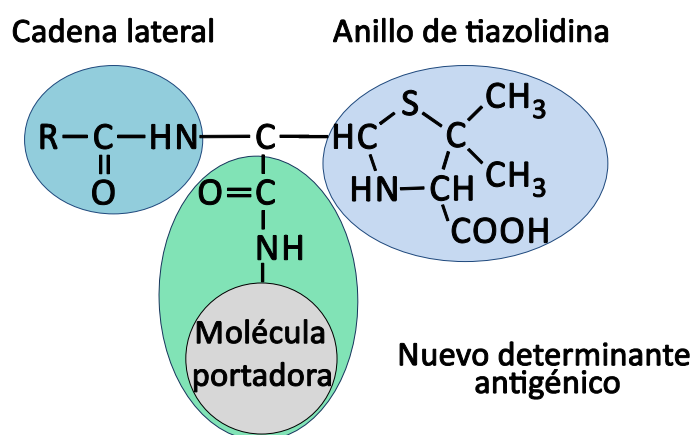


Figura 20: Determinantes antigénicos comunes de las penicilinas¹¹²

A partir de la obtención de anticuerpos frente a penicilinas empleando como inmunógeno el fármaco conjugado a una macromolécula portadora, se ha observado que tanto la naturaleza de la molécula portadora¹¹⁴ como la del hapteno, puede influir en el reconocimiento y en la unión de los anticuerpos IgE a esta estructura inmunogénica. Otros trabajos realizados por este y otros autores¹¹⁵⁻¹¹⁶ usando anticuerpos IgE específicos en pacientes alérgicos a penicilinas obtuvieron resultados similares y definen las diferentes estructuras de la penicilina a las que se unen y la relevancia de la R en su grupo de pacientes.

Fernández¹¹⁷ propone un modelo en que la unión de IgE a la proteína haptenizada depende del reconocimiento de dos epítopos distintos en la molécula del fármaco: el primero que comprende a la R y el segundo que comprende a la porción nuclear de la penicilina unida a la porción proximal de la R.

Posteriormente al estudio realizado por de Haan¹¹² con BP, Mayorga¹¹⁸ en 1995 utilizando anticuerpos monoclonales frente a AX concluyó que existían diferentes patrones de reconocimiento de estos anticuerpos, que se podían agrupar en anticuerpos selectivos frente a la R, anticuerpos que reconocían de forma selectiva la R y parte de la región nuclear, anticuerpos que reconocían la estructura completa, los que reconocían cadena R con reactividad cruzada (RC) con la de otras aminopenicilinas y cefalosporinas y anticuerpos que reconocían la región nuclear del antibiótico (Figura 20).

Además el hecho de que la R sea diferente en los distintos tipos de penicilinas hace que cualquiera de estos compuestos pueda generar epítopos específicos e inducir una respuesta específica¹¹⁸⁻¹¹⁹. Si bien, puede haber similitud entre estas estructuras químicas en los diferentes antibióticos BL, apareciendo RC entre penicilinas y cefalosporinas y que aumenta en los casos de compartir la misma R^{53,119} como se describirá más adelante.

En los últimos años, se ha hecho patente la existencia de reacciones selectivas al CLV en pacientes que han presentado una reacción tras la toma de AX-CLV⁶⁰, si bien se conoce poco aún sobre su inmunogenicidad. Se asume que se requiere el ataque nucleofílico del anillo BL, sin embargo la inestabilidad de la estructura formada después de la conjugación proteica produce diferentes vías de degradación bastante complejas, que dan como resultado múltiples posibles determinantes antigénicos⁹¹. En un estudio¹²⁰⁻¹²¹ realizado en 1988, se analizó la inmunogenicidad del CLV y se hipotetizó sobre la formación de pequeños determinantes junto con otros productos de degradación. Tras la formación del conjugado CLV-proteína (CLV₁), al ser muy inestable, se puede degradar dando lugar a diferentes estructuras, de las que la mejor descrita es CLV₄, aunque no se descarta que el resto también tengan reconocimiento IgE (Figura 21).

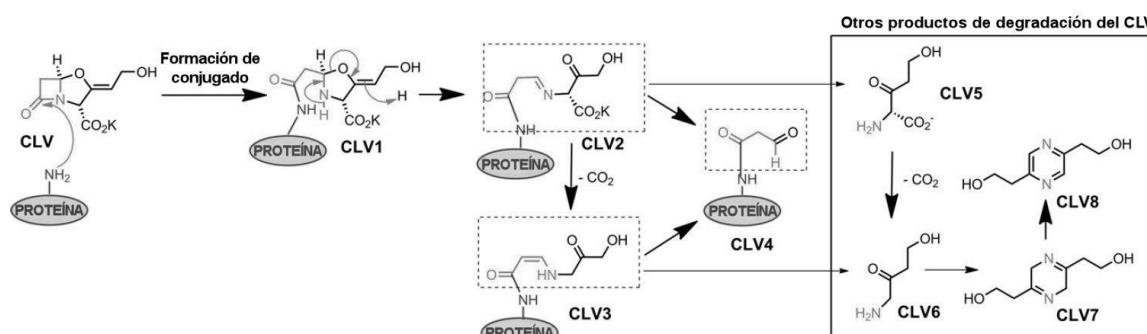


Figura 21: Conjugación de clavulánico-proteína e hipótesis de la formación de las estructuras de determinantes antigénicos de clavulánico. (Extraído de Torres MJ et al. *The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid*. *Clin Exp Allergy* 2015; 46:264-74)¹²¹

5.3 Papel de las proteínas en los procesos de haptización

Como se ha descrito anteriormente, los antibióticos BL actúan como haptenos uniéndose a proteínas para poder así estimular al sistema inmune. La principal diana proteica de los procesos de haptización es la albúmina sérica humana (HSA, del inglés *human serum albumin*), al ser el componente proteico mayoritario del torrente sanguíneo. Esta proteína es una de las responsables del mantenimiento de la presión oncótica plasmática¹²², está implicada en múltiples procesos metabólicos, y tiene capacidad de unión a diferentes moléculas tanto endógenas como exógenas y actúa de reservorio de diferentes moléculas, incluidos fármacos, interviniendo así en su farmacocinética¹²³.

La HSA se sintetiza en el hepatocito como preproalbúmina, se procesa en el citoplasma, y una vez madura pasa a circulación sanguínea, donde tiene una vida media (V_m) de entre 28 y 36 días. A lo largo de su V_m puede presentar modificaciones químicas como la acetilación, la oxidación o la fosforilación entre otras, que pueden alterar su capacidad antioxidante, de unión a ligandos y le pueden conferir propiedades antigénicas¹²⁴.

Los estudios de investigación se han centrado en la unión de los determinantes de BP a HSA, detectándose que su unión covalente es proporcional a la concentración del fármaco, que su detección va disminuyendo en sangre conforme pasa el tiempo tras suspender el tratamiento y que la V_m de la unión HSA-BP es menor o igual que la de la HSA no modificada¹²⁵. Además, recientemente se ha aislado la modificación de HSA por otros BL como la piperacilina¹²⁶ y flucloxacilina¹²⁷.

Además de la HSA, existen otras muchas proteínas en el organismo que participan en los procesos metabólicos y en la haptización de fármacos. En un estudio realizado por el grupo de Magi¹²⁸ con pacientes tratados con AMP, mediante técnicas de proteómica se comprobó la unión de la AMP tanto a HSA como a transferrina. Así mismo, un estudio basado en métodos inmunológicos y proteómicos identificó proteínas séricas modificadas *in vitro* por AX. Entre estas proteínas séricas, a parte de la HSA, se encontraron inmunoglobulinas y la transferrina, destacando que otras proteínas abundantes en el plasma no presentaron modificaciones por la formación de conjugados bajo las condiciones experimentales establecidas, lo que sugiere que no solo su concentración es un factor para que sean diana de los diferentes BL¹²⁹⁻¹³⁰. También se han encontrado uniones a proteínas celulares, como es el caso de la BP con capacidad de unirse a las membranas de macrófagos¹³¹, o de monocitos¹³². En un estudio realizado por Warbrick¹³³ se evidenció que la formación de determinantes antigénicos es más lenta cuando la unión se produce con proteínas celulares que con proteínas séricas.

5.4 Desarrollo de la respuesta inmune a BL

Como se ha descrito anteriormente en la clasificación de las RHF descritas por Gell y Coombs³⁰ los BL inducen con más frecuencia reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE (Tipo I) y que expresan un patrón de citoquinas Th2, o de tipo no inmediato mediadas por células T (Tipo IV) y que expresan, en ocasiones, un patrón de citoquinas Th1.

5.4.1 Respuesta inmunológica mediada por IgE

Las reacciones alérgicas a BL de tipo inmediato a pesar de desencadenarse por diferentes determinantes antigénicos (BPO, AXO, CLV, determinantes menores...) tienen en común el mecanismo inmunológico IgE mediado. Como se ha descrito anteriormente, para que tenga lugar la reacción, es necesario que previamente haya existido contacto con el BL y se haya producido una fase de sensibilización¹³⁴.

En esta fase previa de sensibilización, el anillo BL sufre el ataque nucleofílico a nivel del grupo carbonilo que se une al grupo amino de la proteína transportadora formando el determinante antigénico que será captado por CPA. La razón por la que en unos pacientes la IgE reconoce a la R del BL y en otros a la parte nuclear está aún por determinar. Si bien, estudios recientes¹³⁵ utilizando nano-portadores sintéticos han arrojado algo de luz sobre la influencia de la conformación tridimensional de la BP y la AX en el reconocimiento de la IgE. En este estudio se han detectado diferencias en la conformación espacial entre BPO y AXO, donde el grupo BPO está expuesto

parcialmente al reconocimiento de la IgE y la R benzil orientada hacia la molécula portadora, mientras que la estructura completa del grupo AXO se orienta hacia fuera de la molécula portadora. Esto podría explicar porque los pacientes alérgicos a AX con buena tolerancia a BP reconocen la R de AX y no de BP y los que presentan reacción con ambos BL reconocen la parte nuclear de las mismas.

Una vez el conjugado BL-portador es captado por las CPA, estas viajan hasta los ganglios linfáticos, donde lo procesan y es presentado en forma de péptido a los linfocitos T colaboradores, que se activarán y proliferarán, pasando de linfocitos inmaduros o vírgenes, a maduros Th2, gracias a la presencia de determinadas citoquinas como la IL-4 e IL-13.

Tras esto, el RcT de Th2 interaccionan con el HLA-II de las células B, formándose el complejo RcT-antígeno-HLA-II que induce una expresión rápida en los linfocitos T de CD154, que es el ligando del receptor CD40 expresado de forma constitutiva en los linfocitos B. La interacción CD40/CD154 se amplifica por la unión de otras moléculas coestimuladoras, particularmente la pareja ligando/receptor CD28/CD80-CD86¹³⁶. La unión de estos últimos induce la transcripción y secreción de IL-4 y/o IL-13, que al unirse a sus receptores en la célula B, le da la señal de transcripción de la cadena pesada ϵ ¹³⁷. La unión de CD40 con su ligando activa la recombinación de ADN para la región ϵ , provocando el cambio de isotipo a IgE y la secreción de anticuerpos IgE¹³⁶. De este modo, se genera un gran número de anticuerpos IgE específicos que pasan a la circulación sanguínea. Una vez secretados al torrente sanguíneo, se fijan a través de su región constante Fc a los Fc ϵ RI existentes en la superficie de los mastocitos y de los basófilos y de esta forma se completa la **fase de sensibilización**^{134,136, 138}.

Cuando se produce un nuevo contacto con el BL en un individuo ya sensibilizado, el BL ha de unirse de forma simultánea a la región Fab de dos o más moléculas de IgE adyacentes en la superficie de los mastocitos o de los basófilos³¹, en un fenómeno denominado puenteo, desencadenando la activación de estas células, lo que provoca una cascada enzimática que induce la degranulación celular con la consiguiente liberación de mediadores preformados en los gránulos celulares (histamina, triptasa, heparina o factores quimiotácticos) mediante un proceso de exocitosis y la síntesis y secreción de otros mediadores de tipo lipídico (leucotrienos, prostaglandinas)¹³⁹. Además también se secretan citoquinas (TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), que potencian la expresión de moléculas de adhesión leucocítica, como la

selectina E y moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, lo que facilita la atracción de leucocitos inflamatorios hacia los tejidos. Estos mediadores son los responsables de las manifestaciones clínicas asociadas a este tipo de reacciones y sus principales efectos son la vasodilatación y la contracción del músculo liso, que ocurren con gran rapidez después de la exposición al antígeno con el desarrollo de una respuesta alérgica o reacción inmediata y una respuesta retardada que provoca principalmente inflamación.

5.4.2 Respuesta inmunológica mediada por células T

Las reacciones alérgicas no inmediatas no están mediadas por anticuerpos sino que se producen por el reconocimiento específico de los antígenos por linfocitos T. Estas células actúan como células efectoras y producen daño en los tejidos donde el antígeno esté presente mediante la liberación de citoquinas, representando la fase de sensibilización¹⁴⁰.

Esta fase de sensibilización comienza en los tejidos donde se encuentran las CD o CPA, que son las células encargadas de la captación y procesamiento del complejo hapteno-*molécula portadora*. Respecto a la implicación de esta respuesta innata, el grupo del Dr Blanca¹⁴¹ ha demostrado que las CD juegan un papel importante en la inducción de reacciones no inmediatas. En pacientes con reacciones no inmediatas por AX, las CD fueron capaces de presentar el fármaco a linfocitos T autólogos, induciendo una respuesta específica. El uso de estas CD premaduras en el test de transformación linfocitaria (TTL) mostraron una respuesta de proliferación mayor que la obtenida con el clásico TTL con linfocitos B y monocitos como CPA. De forma alternativa, se ha visto que el hapteno puede unirse directamente al péptido presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad o alterar esta molécula sin necesidad de procesamiento¹⁴²⁻¹⁴³.

Una vez completado el procesamiento del fármaco, si se detecta una señal de peligro por el daño tisular, las CD migran a los órganos linfoides secundarios donde entran en contacto con los linfocitos T vírgenes, a los que presentarán los fragmentos hapteno-péptido que transportan en la superficie celular unidos al HLA. A través de esta interacción se seleccionan los clones linfocitarios más específicos para dichos antígenos¹⁴⁴ y dependiendo de las moléculas de coestimulación (CD40, CD80, CD86) presentes o ausentes en la superficie de las CPA y de las citoquinas secretadas por estas durante la interacción, tendrá lugar una respuesta efectora Th1/Th2 o tolerante¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Los clones linfocitarios seleccionados proliferan en los nódulos linfáticos, pudiendo

migrar hacia los tejidos atraídos por la expresión de diferentes moléculas de adhesión y de gradientes de citoquinas¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Dicha respuesta conlleva una memoria inmunológica, por lo que en posteriores exposiciones al alérgeno, la respuesta será más rápida y efectiva que en el primer contacto, con la captura y extravasación al tejido afectado de linfocitos T específicos memoria, que no requerirán de la presentación de antígeno por parte de las CD. Una vez en el tejido, estas células liberan mediadores proinflamatorios que provocan citotoxicidad como son TNF- α , granzima B y perforina¹⁵¹, que se han demostrado elevadas durante la fase aguda de reacciones no inmediatas, y otras citoquinas específicas que atraen hacia el tejido monocitos, macrófagos y otras células T que son las encargadas de mediar la respuesta.

La realización de un análisis funcional de clones de células T¹⁵² de sangre periférica y de tejidos tras una reacción ha permitido mostrar diferencias en las células T que conducen a diferentes entidades clínicas de hipersensibilidad inducida por fármacos.

Hertl¹⁴³ encontraron que los linfocitos procedentes de sangre periférica de pacientes alérgicos con EMP eran CD3⁺CD8⁺, produciendo linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1), IL-2 e IFN γ . Sin embargo, Brugnolo¹⁵³, demostraron altos niveles intracelulares de citoquinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) en pacientes con reacciones no inmediatas a BL.

En 2006, Torres¹⁵⁴, realizaron un estudio en el que analizaron el papel de las células T en las reacciones alérgicas a fármacos según el intervalo de tiempo en que ocurrían estas reacciones tras la toma del fármaco, es decir inmediatas, aceleradas o tardías. Estos autores detectaron que en los estudios de sangre periférica, estaban aumentados durante la fase aguda los marcadores de activación celular CD69 en reacciones aceleradas y tardías, CD25 en las reacciones inmediatas y aceleradas y HLA DR en los tres tipos de reacciones. Además encontraron un incremento de linfocitos CD4⁺ tanto en piel como en sangre de pacientes con EMP y SSJ-NET, mucho mayor en esta última entidad. Por lo que concluyeron que las células T estaban implicadas en los tres tipos de reacciones, siendo el nivel mucho mayor en las tardías y volviendo a niveles normales cuando la reacción desaparecía. En las reacciones tardías encontraron un paralelismo entre los resultados obtenidos en las biopsias cutáneas y los valores detectados en sangre periférica, con una mayor participación de linfocitos CD4⁺ en las reacciones más graves.

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A BL

Las reacciones alérgicas a BL no siguen un patrón característico de presentación, pudiéndose afectar cualquier órgano o sistema del organismo y siendo los síntomas similares a los presentados por otros alérgenos o enfermedades no inmunológicas. Se pueden clasificar en reacciones sistémicas y reacciones órgano-específicas.

6.1 Reacciones Sistémicas

Estas reacciones se caracterizan por afectar a más de un órgano y pueden estar mediadas por diferentes mecanismos inmunológicos desde los IgE mediados como la anafilaxia, a los mediados por células T como la enfermedad del suero y el DRESS, aunque estos últimos son excepcionales.

6.1.1 Anafilaxia

Richet y Portier¹⁵⁵ en 1902 utilizaron por primera vez el término anafilaxia, que en la actualidad se define como una reacción sistémica de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE, en la cual la sintomatología se produce por la liberación de mediadores proinflamatorios por los mastocitos y basófilos, tras la unión del alérgeno a la IgE de superficie¹⁵⁶. La academia europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI del inglés *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)¹⁵⁷ en 2014 definió esta entidad como una reacción de hipersensibilidad sistémica, grave y potencialmente letal, que afecta a la vía aérea y sistema circulatorio, que se caracteriza por un inicio rápido y que de forma frecuente, pero no en todos los casos, presenta síntomas cutáneos. Se trata pues de una reacción grave y potencialmente letal que afecta a dos o más órganos o sistemas y casi siempre ocurre de forma inesperada. Aunque las guías¹⁵⁷ se suelen centrar en la anafilaxia por mecanismo IgE mediado, son también relevantes aquellas que ocurriendo por otros mecanismos presentan una clínica similar. Estas últimas, se denominaban reacciones anafilactoides, término en desuso en la actualidad y que ha sido sustituido por el de anafilaxia, independientemente del mecanismo implicado.

La anafilaxia es una reacción general del organismo tras el contacto, aplicación o administración de un fármaco, alimento, o picadura de insectos, que actúa como estímulo antigénico, que aparece de forma inmediata en las siguientes dos horas a la exposición al alérgeno¹⁵⁷, aunque habitualmente suele aparecer en torno a unos 30 minutos para alérgenos alimentarios e incluso antes con fármacos parenterales y picaduras de insectos (5-15 minutos). Ocasionalmente la sintomatología puede aparecer, con un intervalo de tiempo mayor y también se ha descrito una fase tardía o bifásica que

ocurre a las 8-12 horas después del episodio inicial, y que puede aparecer hasta en un 20% de los casos¹⁵⁷⁻¹⁵⁸. Estas reacciones bifásicas pueden aumentar cuando hay retraso en el tratamiento con adrenalina, o se administran dosis insuficientes o cuando no se administran glucocorticoides¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. Otras anafilaxias pueden durar más de 5 horas pese a tratamiento intensivo, denominándose anafilaxia persistente¹⁶⁰.

Existen unos criterios ampliamente aceptados que ayudan a los clínicos a la identificación de la anafilaxia, que han demostrado tener una sensibilidad (S) del 96,7% y especificidad (E) del 82,4%¹⁵⁷. Así, estaremos ante una anafilaxia con alta probabilidad si encontramos uno de los tres siguientes criterios (Tabla 4):

1. Inicio rápido de la enfermedad (minutos a varias horas) con implicación de la piel, mucosas o ambas y al menos alguno de las siguientes:

- a. Compromiso Respiratorio (disnea, sibilantes, estridor, disminución pico espiratorio, hipoxemia)
- b. Hipotensión o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia esfinteriana)

2. Aparición de dos o más de los siguientes criterios de forma rápida tras la exposición a un alérgeno probable para el paciente (minutos a varias horas)

- a. Afectación de la piel y/o mucosas (habones, exantema pruriginoso, edema labial, lingual o de úvula)
- b. Compromiso Respiratorio (disnea, sibilantes, estridor, disminución pico espiratorio, hipoxemia)
- c. Hipotensión o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia esfinteriana)
- d. Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal tipo cólico, vómitos)

3. Hipotensión tras la exposición a un alérgeno conocido para el paciente (minutos o varias horas)

- a. Disminución >30% en la tensión sistólica basal.
- b. Niños (según edad): Sistólica < 70mmHg de 1 a 12 meses, < 70mmHg + (2 x edad) de 1 a 10 años, y < 90mmHg de 11 a 17 años.
- c. Adultos: tensión sistólica <90mmHg.

Tabla 4: Criterios Clínicos Diagnóstico de Anafilaxia (Modificado de Muraro A et al. *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2014;69: 1026-45)¹⁵⁷

Las manifestaciones más comunes de la anafilaxia son la urticaria y el AE^{157, 161}, presentándose hasta en el 90% de los casos y apareciendo a menudo como signos iniciales de la anafilaxia grave. La ausencia de síntomas cutáneos pone en duda el diagnóstico de anafilaxia aunque no lo excluye, ya que puede ocurrir en aquellas de muy rápida evolución. Tras los síntomas cutáneos, predomina en frecuencia la obstrucción de las vías respiratorias altas, seguida de disnea y sibilancias. El síncope, hipotensión así como los síntomas gastrointestinales, se presentan en el 30% de los casos¹⁶¹. En un estudio realizado en 2012 en una cohorte de población adulta y pediátrica con anafilaxia, los síntomas cutáneos aparecían en el 84% de los pacientes, mientras que los síntomas cardiovasculares y respiratorios aparecieron en el 72% y 68% de los pacientes respectivamente. Los síntomas respiratorios son más frecuentes en niños y los cardiovasculares en adultos¹⁵⁷. La hipotensión es el rasgo clínico cardinal de afectación cardiovascular en la anafilaxia, debido a que la vasodilatación y con ella la permeabilidad vascular permite el paso del 50% del fluido intravascular al espacio extravascular en pocos minutos, pudiendo provocarse un colapso hemodinámico rápido, sin llegar a aparecer las manifestaciones cutáneas o respiratorias. La anafilaxia también puede acontecer con manifestaciones inusuales como, síncope, sensación de muerte inminente, cefalea, contracciones uterinas o inconsciencia.

Además, existen diferentes factores dependientes del paciente¹⁵⁷, que incrementan el riesgo de presentar reacciones graves, como pueden ser enfermedades concomitantes (asma grave o mal controlada, enfermedades mastocitarias, enfermedades cardiovasculares), alérgenos específicos como los frutos secos o veneno de himenópteros, toma de medicamentos como betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o haber tenido una reacción previa grave. Igualmente, pueden existir cofactores que aumentan el riesgo de sufrir una reacción o que esta sea más grave y que se han referido en el 20% de los pacientes del estudio realizado por el grupo del Dr. Hompes¹⁶² e incluye el ejercicio físico, fiebre, infección aguda, fase premenstrual, estrés emocional, toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), alcohol y algunos alimentos. La rapidez con la que aparecen los síntomas supone un factor pronóstico de la gravedad del episodio, de tal forma que cuanto más rápido se desarrolla la anafilaxia, esta será probablemente más grave y potencialmente letal. Incluso cuando comienza con síntomas leves, debemos reconocer su posible progresión hacia una reacción grave e irreversible, que si no se trata puede ser fatal.

Igual que ocurre con su definición, existen múltiples clasificaciones de los diferentes grados de gravedad de la anafilaxia, aunque en la actualidad ninguna totalmente aceptada. Nos referiremos a la descrita por Ring¹⁶³, que recoge también la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) y que de acuerdo a la gravedad de la anafilaxia, la clasifica en 5 grados (Tabla 5):

GRADOS	AFECTACIÓN	DESCRIPCIÓN
LEVE	Piel y tejido celular subcutáneo	Eritema generalizado Urticaria Edema periorbitario
MODERADO	Respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal	Disnea, estridor, sibilancias, Náuseas, vómitos, mareo, diaforesis, opresión torácica o faríngea, dolor abdominal
GRAVE	Hipoxia, hipotensión, compromiso neurológico	Cianosis o Saturación O ₂ <92%, hipotensión (Presión arterial sistólica <90mmHg), confusión, colapso, disminución del nivel de consciencia, incontinencia, arritmia
MUY GRAVE	Hipoxia, hipotensión, compromiso neurológico	Fallo circulatorio Parada Cardíaca y/o respiratoria
LETAL	Muerte	Muerte

Tabla 5: Anafilaxia: Grados de gravedad (*Adaptado de Ring J et al. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Clin Rev Allergy Immunol 1999; 17: 387-99*)¹⁶³.

En la práctica clínica diaria, ante la historia clínica de una posible anafilaxia, debemos plantearnos un amplio diagnóstico diferencial (Tabla 6), en el que el síncope vasovagal, es el que probablemente más confusión genere.

El primer caso de anafilaxia mortal¹⁶⁴ inducido por penicilina se notificó en 1949, y desde entonces se han descrito reacciones anafilácticas con diferentes BL (penicilina, cloxacilina¹⁶⁵, AX, cefalosporinas¹⁶⁶, piperacilina-tazobactam¹⁶⁷).

En Alergológica 2005, se publicaron 732 pacientes con reacciones a fármacos de los que un 10% fueron anafilaxias. El grupo farmacológico implicado en un 47% de los casos fueron los antibióticos BL¹⁶⁸.

En Francia, la red de vigilancia de alergia¹⁶⁹ comunicó 333 casos de anafilaxia inducida por fármacos entre los años 2002 y 2010, de los que 142 casos (42,64%) se debieron a la toma de BL (97 AX, 41 cefalosporina, 4 penicilina).

Afectación Piel y/o mucosas:
<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria crónica o física, AE por síndrome polen-alimentos
Afectación Respiratorias:
<ul style="list-style-type: none"> • Laringotraqueitis aguda • Obstrucción traqueal o bronquial (cuerpo extraño, disfunción cuerdas vocales) • <i>Estatus asmático</i> (sin afectación de otros órganos)
Enfermedades Cardiovasculares:
<ul style="list-style-type: none"> • Síncope vasovagal • Embolismo pulmonar • Infarto de miocardio • Arritmias cardíacas • Crisis Hipertensiva • Choque cardiogénico
Reacciones farmacológicas o tóxicas:
<ul style="list-style-type: none"> • Etanol • Síndrome del hombre rojo por vancomicina • Histamina (escombroidosis) • Sulfitos • Glutamato monosódico • Opioides
Enfermedades Neuropsiquiátricas
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de hiperventilación • Ansiedad y trastorno de pánico • Enfermedades de somatización • Trastorno disociativo o conversivo • Epilepsia • Eventos cerebrovasculares • Psicosis • Facticio • Coma
Enfermedades endocrinas:
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Crisis de tirotoxicosis • Síndrome carcinoide • Feocromocitoma • Carcinoma medular de tiroides • Tumores neuroendocrinos • Tumores gastrointestinales secretores de péptidos
Otros:
<ul style="list-style-type: none"> • Postmenopausia • Choque hemorrágico, hipovolémico o endotóxico • Síndrome déficit C1 esterasa • Producción de histamina: Mastocitosis sistémica, urticaria pigmentosa, leucemia basófila, leucemia promielocítica aguda con tratamiento tretinoide, quiste hidatídico

Tabla 6: Diagnóstico diferencial anafilaxia.

6.1.2 Enfermedad del Suero

La enfermedad del suero fue descrita hace casi 100 años en pacientes con difteria que fueron tratados con antitoxina antidifteria de suero de caballo. En la actualidad, es una enfermedad, muy poco frecuente, e incluso está en duda su propia existencia cuando está inducida por fármacos. Entre los fármacos más frecuentemente implicados se encuentra la penicilina¹⁷⁰⁻¹⁷¹ y menos frecuentemente sulfonamidas, hidantoínas, fenilbutazona y tiazidas.

Esta mediada por inmunocomplejos y se encuadra dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo III de la clasificación de Gell y Coombs³⁰. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, malestar general, erupción cutánea, edema predominantemente facial, linfadenopatías y menos frecuentemente, artralgias, artritis, nefritis, neuropatías o vasculitis. Generalmente, se presenta de una a tres semanas tras la introducción del medicamento, aunque en individuos previamente sensibilizados puede aparecer en 12-36 horas o incluso antes. Habitualmente, desaparece en unos días tras la interrupción del agente aunque, con fármacos de liberación retardada, la reacción puede persistir durante más tiempo.

En relación con los BL, cabe destacar, el elevado número de casos pediátricos que en la década de los años 80 y 90 se comunicaron sobre enfermedad del suero inducida por cefaclor. En 1992 Vial¹⁷², describió 8 niños con enfermedad del suero tras la toma de cefaclor, todos ellos por debajo de los 5 años. Así mismo datos de la red de farmacovigilancia francesa¹⁷³ contabilizaron 137 casos que les fueron comunicados en relación con cefaclor, 27 de ellos fueron una enfermedad del suero y 23 de estos pacientes eran menores de 5 años.

En algunos de estos pacientes se ha descrito una disminución pronunciada de los niveles de C3 y C4 séricos coincidentes con el inicio de la enfermedad, que se correlacionó con los valores máximos de los complejos inmunes¹⁷⁴.

6.1.3 Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

También llamado DRESS. Se caracteriza por la aparición de fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, linfadenopatías, hepatitis, exantema y eosinofilia, y puede acompañarse de afectación orgánica (nefritis intersticial, infiltrados pulmonares). La presencia de linfocitosis atípica es bastante característica. Aparece entre 2 y 6 semanas tras iniciar el tratamiento y tiene una resolución lenta, pudiendo persistir el exantema y la hepatitis durante varias semanas¹⁷⁵ y presentando una tasa de mortalidad del 10%.

Los fármacos responsables con más frecuencia son los anticonvulsivantes, sulfamidas, alopurinol y sales de oro.

La patogénesis de esta enfermedad no se conoce bien. Se ha asociado al tratamiento prolongado y continuo de fármacos y/o reactivación de diversos virus (virus herpes tipo 6, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) ¹⁷⁶. El grupo de Cabañas¹⁷⁷ describió en 2014, 8 pacientes diagnosticados de síndrome de DRESS por piperacilina-tazobactam, con un periodo de latencia media de 18 días. En todos los casos se detectó un exantema cutáneo y en 50% edema facial. La fiebre se presentó en 7 de los pacientes, la afectación hepática en 6 y la renal en 3. Todos los pacientes presentaron eosinofilia y se recuperaron por completo. Se realizó TTL en todos ellos siendo positivo en los 8 casos, con un índice de estimulación superior a 6. Tres de los pacientes tuvieron un ID positiva a piperacilina-tazobactam y un paciente prueba epicutánea positiva para piperacilina-tazobactam. Estos datos confirman la existencia de una respuesta mediada por células T.

6.2 Reacciones órgano-específicas.

Las reacciones a nivel cutáneo son las más frecuentes, aunque pueden afectarse de forma específica otros órganos.

6.2.1 Manifestaciones cutáneas

El órgano con mayor frecuencia afectado por las reacciones de hipersensibilidad a fármacos es la piel¹⁷⁸. Las erupciones cutáneas, según el mecanismo inmunopatogénico implicado, pueden aparecer de forma inmediata, desde unos minutos a una hora, o retardada, de horas a días tras su administración. Por otro lado, pueden ocurrir con las primeras dosis del fármaco o tras varios días o semanas de tratamiento. La mayoría de reacciones cutáneas son leves, resolviéndose por completo en varios días tras la suspensión del fármaco, y menos frecuentes son aquellas que pueden llegar al compromiso vital.

Además los cuadros cutáneos, como la urticaria o AE, pueden aparecer de forma aislada o asociadas a un cuadro de anafilaxia o comprometer la vía aérea superior. La presencia de reacciones de tipo ampolloso, purpúricas, necróticas, o la afectación de mucosas nos deben alertar de estar ante una reacción grave. La siguiente tabla (tabla 7) muestra la clasificación de reacciones cutáneas a fármacos según su frecuencia. En el caso concreto de los BL las más frecuentes son el EMP y urticaria/AE, seguidas en menor frecuencia por el EFM, y la AGEP.

Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción exantemática • Urticaria y angioedema • Dermatitis de contacto alérgica / sistémica
Menos frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema fijo medicamentoso • Dermatitis exfoliativa generalizada (eritrodermia) • Fotosensibilidad • Eritema multiforme
Infrecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) • Pustulosis exantemática generalizada • Erupciones purpúricas • Eritema nodoso

Tabla 7: Manifestaciones cutáneas de las reacciones alérgicas

6.2.1.1 Erupción exantemática

Es la manifestación cutánea más frecuente, especialmente en la infancia, siendo en muchos casos difícil de diferenciar de los exantemas infecciosos. La erupción suele ser eritematosa, maculopapular o morbiliforme, comenzando a menudo en tronco o áreas de presión y extendiéndose simétricamente hacia las extremidades, con lesiones que van confluyendo a medida que el cuadro evoluciona (Imagen 1). En ocasiones se asocian lesiones urticariales en las extremidades que le confieren un aspecto polimorfo, que si se acompaña de eosinofilia periférica, lo cual ocurre en un 20-40% de los casos, apoyan el diagnóstico de una reacción medicamentosa. Es frecuente la aparición de prurito y febrícula, siendo rara la descamación de las lesiones, aunque puede ocurrir si el fármaco implicado no se retira. Normalmente el exantema suele aparecer entre los 4 y 14 días del inicio de una nueva medicación y desaparece 1-2 semanas tras la suspensión de agente causal¹⁷⁵.

La mayoría de los fármacos pueden causar erupciones exantemáticas en un 1% de los pacientes expuestos, aunque algunos como las aminopenicilinas pueden alcanzar cifras de un 3%¹⁷⁵. Casi siempre los exantemas son una entidad de poca gravedad, sin embargo en algunos casos puede confundir con el exantema inicial de una reacción más grave como un SSJ-NET, por este motivo y si el medicamento implicado está relacionado con mayor frecuencia con dichos cuadros clínicos, este debe suspenderse inmediatamente a su detección.



Imagen 1: Erupción exantemática (*Cortesía del Dr. García Campos y Dr. Lova*)

6.2.1.2 Urticaria-angioedema

Se caracteriza por la aparición de pápulas eritematosas, edematosas, a menudo confluyentes en placas, evanescentes y pruriginosas. Cuando afecta a la dermis y al tejido subcutáneo se manifiesta como AE. Éste se localiza preferentemente en cara, labios, párpados, pabellones auriculares, genitales, manos y pies, pudiendo afectar también a lengua, orofaringe y laringe (Imagen 2).



Imagen 2. Urticaria y angioedema (*Propiedad Dra. Posadas Miranda*)

Ambos, urticaria y AE, se asocian hasta en un 50% de los casos aunque pueden ocurrir aislados o en el seno de una reacción anafiláctica. Suelen aparecer entre unos minutos a pocas horas tras la administración del fármaco pero puede ocurrir días o semanas después. Las lesiones individuales desaparecen por completo en menos de 24 horas, aunque puede seguir apareciendo lesiones nuevas durante 1-2 semanas. Si las lesiones individuales persisten más de 24 horas obliga a realizar diagnóstico diferencial con urticaria vasculitis, entre otros¹⁷⁵.

La urticaria y AE pueden responder a varios mecanismos patogénicos. Generalmente, es una reacción de hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs³⁰, mediada por IgE y desencadenada habitualmente por fármacos como las penicilinas. También puede aparecer como liberación directa e inespecífica de histamina.

6.2.1.3 Exantema Fijo Medicamentoso (EFM)

Es la única dermatosis que se considera patognomónica de hipersensibilidad a fármacos, aparece entre pocas y 48 horas después de la administración del mismo, habiendo sido también descrito tras administración tópica. Se caracteriza por una o pocas placas, redondeadas u ovaladas, bien delimitadas, edematosas y eritematosas, que posteriormente se tornan violáceas (Imagen 3). Su tamaño oscila entre pocos milímetros a 25-30 cm, y en ocasiones pueden aparecer lesiones ampollosas o hemorrágicas. Suelen desaparecer en 2-3 semanas tras la suspensión del fármaco con descamación transitoria, dejando una hiperpigmentación residual que puede persistir durante meses o incluso indefinidamente. Se localiza preferentemente en dedos, pies y genitales externos, aunque es posible cualquier otra localización cutáneo-mucosa¹⁷⁵.



Imagen 3: Exantema fijo medicamentoso (*Cortesía del Dr Campos*)

Si se vuelve a administrar el fármaco responsable, las lesiones recurren en la misma localización aunque en un menor intervalo de tiempo, pudiendo aparecer otras lesiones nuevas. Es de destacar que las lesiones se pueden reproducir con pequeñas dosis del fármaco y otros fármacos relacionados. Los fármacos más frecuentemente relacionados con su etiología son pirazolonas y otros AINE, barbitúricos, tetraciclinas, sulfamidas y carbamacepina^{175,179} y en el caso de los BL, aunque son raros, se han descrito casos tras el uso de AX¹⁸⁰⁻¹⁸¹, ceftriaxona¹⁸² y AX-CLV¹⁸³⁻¹⁸⁴.

El mecanismo es desconocido, aunque histopatológicamente se observa una destrucción de células epidérmicas mediada por células T. Una de las hipótesis actuales es la implicación de infecciones víricas, ya que se han descrito lesiones de EFM sobre antiguas lesiones herpéticas¹⁸⁵. Recientemente, se ha propuesto que las células del sistema inmune innato, como CD, células T $\gamma\delta^+$ y antígeno específicas CD4⁺ y CD8⁺, son reclutadas de la circulación, tras un evento primario inflamatorio como un traumatismo o infección viral y que estas células persisten en la piel y pueden ser las responsables de la inducción de un EFM. El grupo del Dr. Shiohara¹⁸⁶ ha caracterizado inmunohistoquímicamente las células T CD8⁺ memoria del tejido de las lesiones de EFM tras su resolución, detectando un pequeño número de células T CD3⁺ CD8⁺ en el lado epidérmico de la unión dermoepidérmica, que persisten durante largo tiempo. Esto contrasta con los estudios realizados en piel sana sin EFM o individuos sanos, en los que es extraordinariamente raro encontrar este tipo de células T. Además, estas células CD8⁺ pueden reconocer proteínas propias y ajenas como virus con una alta RC entre sus epítomos, lo que defendería la epidermis de nuevas infecciones víricas como la de herpesvirus. Pero estas células también pueden reconocer antígenos de fármacos, lo que podría explicar la activación de las lesiones en el mismo lugar que una infección y el daño localizado.

6.2.1.4 Pustulosis exantemática aguda generalizada

Es un cuadro de inicio brusco, caracterizado por fiebre elevada y un exantema generalizado eritemato-edematoso con múltiples pústulas de pequeño tamaño (<5mm). Se suele iniciar en cara o pliegues y en pocas horas diseminarse a tronco y extremidades superiores (Imagen 4).

Se caracteriza por la aparición de leucocitosis periférica con neutrofilia, hipocalcemia y cultivos estériles de las pústulas. El cuadro es autolimitado y cede en menos de 15 días con descamación posterior, aunque la fiebre en ocasiones persiste después de la desaparición de la erupción cutánea. Es muy característica la existencia de un corto periodo de latencia desde la administración del fármaco (1-2días) hasta la aparición de las lesiones. Se han descrito casos de AGEp por AX y AX-CLV¹⁸⁷.

Ante un cuadro de estas características debemos realizar un diagnóstico diferencial con la psoriasis pustulosa generalizada¹⁷⁵. Los fármacos con más frecuencia implicados son los BL¹⁸⁸ así como macrólidos y cotrimoxazol, diltiazem, carbamazepina, hidrocloroquina y antagonistas de los canales del calcio¹⁸⁹.



Imagen 4: Pustulosis exantemática aguda generalizada (*Propiedad de Dra Posadas Miranda*)

6.2.1.5 Eritema Multiforme (EM)

Cuadro cutáneo leve y autolimitado caracterizado por la aparición brusca de lesiones cutáneas de varias morfologías (maculares, papulosas, edematosas, vesiculosas), simétricas, localizadas en dorso de manos y pies y superficie extensora de extremidades. La localización palmo-plantar es frecuente, siendo rara la afectación del tronco y soliendo respetar cara y cuero cabelludo. Se pueden producir lesiones concéntricas de diferente coloración, produciendo las lesiones típicas en diana que son patognomónicas de EM, pero no siempre están presentes, siendo mínimamente dolorosas o pruriginosas. Su descripción morfológica es una pequeña pápula central eritematosa que puede hacerse vesiculosa, un anillo intermedio edematoso y un anillo exterior eritematoso. Es rara la afectación mucosa, refiriéndonos si esta ocurre al EM como forma mayor. La erupción desaparece en 2-4 semanas sin atrofia ni descamación dejando cierta hiperpigmentación postinflamatoria residual.

Hay autores que considera EM y el SSJ como diferentes estadios de un mismo cuadro clínico¹⁷⁹, mientras que otros las consideran entidades diferentes¹⁷⁵. El EM es un cuadro leve cuya etiología suele ser infecciosa y el SSJ un cuadro grave de etiología principalmente por fármacos, habiéndose descrito casos con aminopenicilinas¹⁹⁰.



Imagen 5: Eritema multiforme (*Cortesía del Dr. Lova*)

6.2.1.6 Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica ¹⁹¹

Muchos autores consideran estas dos entidades como variantes de la gravedad de una misma enfermedad causada por fármacos¹⁷⁵. En el SSJ, el despegamiento de la epidermis afecta a menos del 10% de la superficie corporal total y en la NET a más del 30%, considerando un solapamiento de ambos síndromes cuando se afecta entre 10-30% de la superficie corporal. Además de la etiología farmacológica, otras causas incluyen agentes químicos, neumonía por *Mycoplasma*, infecciones virales e inmunización.

El SSJ es un cuadro grave, con una incidencia de 1-2 casos/ millón de habitantes/año. Las lesiones cutáneas se suelen preceder de un cuadro pseudogripal, con fiebre, cefalea, artromialgias, náuseas y malestar general. La afectación cutánea es extensa, predomina en tronco y cara, se acompaña de ardor y dolor y está constituida por máculas purpúricas coalescentes sobre las que aparecen vesículas. El exantema avanza rápidamente, haciéndose máximo en 4 días y a veces en horas, la confluencia de las vesículas provoca un despegamiento cutáneo que afecta a menos de un 10% de la superficie corporal, y la afectación de mucosas es casi constante, afectándose en un 90% de los casos. En estos pacientes la leucopenia es frecuente, la linfopenia casi constante y no existe eosinofilia. Suele mejorar en unas 6 semanas y la mortalidad es del 10% aproximadamente, siendo la causa fundamental la sepsis (Imagen 6).



Imagen 6: Síndrome de Stevens-Johnson: Afectación mucosa y cutánea (Cortesía del Dr. Lova)

La NET o síndrome de Lyell es un cuadro infrecuente con una incidencia de 0,4-1,2 casos /millón de personas/año, que es potencialmente mortal. Se caracteriza por la aparición de lesiones ampollosas flácidas que se extienden con la presión y confluyen provocando un despegamiento en sábana de la epidermis, dejando al descubierto una dermis eritematosa con aspecto de escaldadura (Imagen 7). Presenta signo de Nikolsky positivo (despegamiento de la epidermis con la presión lateral) en las áreas eritematosas, y la regeneración de la epidermis necesita al menos de unas 3 semanas. La mortalidad es del 30%, principalmente por sepsis o afectación pulmonar.



Imagen 7: Síndrome de Lyell (Cortesía del Dr. Lova)

Ante la posibilidad de estos cuadros clínicos nos debemos plantear el diagnóstico diferencial con el síndrome de la piel escaldada estafilocócico, la dermatitis exfoliativa generalizada, la AGEP y las enfermedades ampollosas autoinmunitarias. La

mayoría de los casos de NET son inducidos por fármacos, solo menos del 5% de los paciente no refieren la toma de ningún medicamento.

Los fármacos etiológicamente relacionados con ambas entidades son sulfamidas, anticonvulsivantes, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, alopurinol, aminopenicilinas¹⁹² y nevirapina. Los síntomas se inician 1-3 semanas tras comenzar el tratamiento.

6.2.1.7 Otras manifestaciones cutáneas

Existen otros cuadros clínicos con afectación cutánea que se pueden producir por RHF como son la DCA y dermatitis de contacto sistémica (DCS)¹⁹³, la fotosensibilidad ya sea fototóxica o fotoalérgica¹⁹⁴, las erupciones purpúricas¹⁹⁵ y el eritema nodoso¹⁹⁶, aunque no existen casos descritos en la literatura en relación a BL.

6.2.2 Manifestaciones hematológicas

Dentro de las manifestaciones hematológicas destaca la anemia hemolítica inducida por medicamentos que representa el 8 al 18% de todas las anemias hemolíticas autoinmunes adquiridas. Los pacientes presentan síntomas habituales de astenia, disnea, taquicardia, palidez e incluso ictericia y a veces insuficiencia cardiaca congestiva y esplenomegalia. Las penicilinas y cefalosporinas¹⁹⁷⁻¹⁹⁸ actúan como haptenos que se unen a las proteínas de membrana de los hematíes, y la anemia se desarrolla en 7-10 días y puede ser grave si no se retira a tiempo. Existe otro mecanismo más frecuente que es el de la formación de inmunocomplejos, en el que el complejo formado por el medicamento y antígenos de los grupos sanguíneos de la membrana del hematíe inducen la aparición de anticuerpos frente al medicamento, que se unen al citado complejo y producen la hemólisis.

Hay descritas otras alteraciones hematológicas como la eosinofilia (>450 eosinófilos/ μ l) que puede ocurrir acompañada o no de otras manifestaciones de hipersensibilidad. Una eosinofilia aislada no obliga a retirar el fármaco, pero si un seguimiento más cercano del paciente. Habitualmente, al suspender el fármaco ésta se normaliza en unas dos semanas.

La trombocitopenia inmunológica ocurre por unión del fármaco a las plaquetas y, al igual que la anemia, puede estar mediada por inmunocomplejos y activación del complemento o por mecanismo de citotoxicidad. Los fármacos con más frecuencia relacionados son heparina, AINE, quinina, clorotiazina y cotrimoxazol.

6.2.3 Manifestaciones hepáticas

Las reacciones hepáticas inducidas por medicamentos (DILI; del inglés *Drug-Induced Liver Injury*) pueden imitar cualquier enfermedad hepatobiliar aguda o crónica y ningún fármaco puede quedar libre de sospecha.

Se han descrito colestasis con ictericia¹⁹⁹⁻²⁰⁰ con elevación de fosfatasa alcalina, que suelen ocurrir en las 4 primeras semanas de tratamiento, que puede asociar erupciones cutáneas o fiebre y que se suele resolver varias semanas tras la retirada del fármaco. También reacciones hepatocelulares²⁰¹ con elevación de transaminasas de hasta 30 veces su valor normal, que pueden llevar a un fallo hepático fulminante mediadas tanto por mecanismos inmunológicos como hepatotóxicos. Ambas entidades pueden coincidir en un patrón mixto, y la retirada del medicamento no siempre hace remitir el cuadro.

Desde el Registro Regional de Hepatototoxicidad de Andalucía²⁰², se evaluaron 570 casos de hepatotoxicidad altamente sospechosos de estar relacionados con fármacos o toxinas entre abril de 1994 y agosto de 2004. De estos, finalmente, 446 casos se consideraron hepatotoxicidad idiosincrásica. Los antinfecciosos se posicionaron como el primer grupo farmacológico responsable de la enfermedad con un 32% siendo la AX-CLV el fármaco responsable con mayor número de casos (59 casos, 13,2%). El patrón lesivo predominante fue el hepatocelular (58%), seguido del mixto (22%) y por último el colestásico (20%). El mecanismo inmunoalérgico sólo se pudo demostrar en el 23% de los casos.

6.2.4 Manifestaciones respiratorias

Existen diversas entidades descritas, como es el caso del broncoespasmo tras AINE, en pacientes que presentan una enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA)²⁰³ o los infiltrados pulmonares²⁰⁴ de carácter migratorio o difuso que en ocasiones asocian eosinofilia y que desaparecen por completo y de forma rápida con la retirada del fármaco sospechoso.

También se han descrito casos de neumonía eosinofílica²⁰⁵ con diversos fármacos como daptomicina, minociclina, amiodarona, fludarabina, progesterona intramuscular, sertralina, venlafaxina, ibuprofeno, mesalazina, vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) y marihuana sin embargo no se han descrito casos en la literatura con implicación de BL.

6.2.5 Manifestaciones renales

El riñón, al igual que el hígado, es un sitio frecuente de toxicidad farmacológica. La nefritis intersticial aguda²⁰⁶ se produce por daño a nivel túbulo-intersticial que puede ser por un mecanismo alérgico y no dependiente de la dosis del fármaco o bien por una necrosis tubular aguda tóxica, en la que se produce daño tubular sin inflamación, es dependiente de la dosis y en la que los fármacos o sus derivados actúan como toxinas.

La nefritis intersticial aguda se suele producir a las 2 semanas de la exposición a un fármaco, o antes si el paciente estaba sensibilizado previamente. Entre los fármacos implicados se encuentran los BL²⁰⁷⁻²⁰⁹, caracterizándose el cuadro clínico por la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad con fiebre, eosinofilia, EMP, junto con una insuficiencia renal aguda con hematuria, piuria estéril, proteinuria y eosinófilos en el sedimento de orina. El pronóstico es bueno tras la suspensión del fármaco con recuperación de la función renal en días o semanas.

Respecto a las glomerulonefritis por fármacos²¹⁰ el mecanismo indirecto, inmunológico es el más frecuente y es independiente de la dosis. El modelo clásico es una glomerulonefritis membranosa acompañado de un síndrome nefrótico que desaparece de forma progresiva tras la suspensión del fármaco.

6.2.6 Manifestaciones cardiológicas

La afectación miocárdica por medicamentos es rara, aunque se han descrito miocarditis por hipersensibilidad²¹¹ en los que aparecen exantema, fiebre, eosinofilia junto con síntomas cardíacos inespecíficos, con cambios electrocardiográficos, elevación de enzimas, taquicardia o síntomas de isquemia cardíaca. Existen escasos casos descritos con AX-CLV²¹², y AX²¹³⁻²¹⁵.

7. DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A BL

Del total de RAF que los pacientes refieren como alérgicas, solo entre el 5-10%²¹⁶ se confirman como tales. Estas personas reciben la mayoría de las veces fármacos alternativos, sin haber realizado un estudio correcto de alergia a medicamentos, evitando grandes grupos de fármacos que le podrían ser más útiles y menos tóxicos que la alternativa propuesta.

Para alcanzar un diagnóstico adecuado es fundamental la realización de una exhaustiva historia clínica, seguida de pruebas *in vivo* e *in vitro* si estas últimas están disponibles. Finalmente si estas pruebas fueran negativas, el patrón de oro del diagnóstico de alergia a fármacos, el test de exposición controlada (PEC) a medicamentos.

7.1 Historia clínica

En ésta se debe recoger de forma adecuada, el/los fármacos implicados en la reacción, la vía de administración, el cuadro que motivó su uso, el tiempo transcurrido desde que tomó el fármaco y aparecen los síntomas, los síntomas durante la reacción, la necesidad de administrar medicación para tratar la reacción, la tolerancia previa y posterior a fármacos, si ha habido reacciones previas a estos fármacos u otros y el intervalo de tiempo entre que tuvo la reacción y se comienza el estudio. Toda esta información la podremos obtener directamente del paciente y en otros casos a través de la familia o informes clínicos²¹⁶. Así mismo debemos recoger la edad, sexo, historia previa de atopía, y otros fármacos que tome de forma habitual.

Todo este proceso de anamnesis es fundamental y presenta una aceptable S pero escasa E. Sin embargo, en ocasiones a pesar de una detallada historia clínica quedan aspectos dudosos, que hacen complicado clasificar una reacción en inmediata o no inmediata, que serían las ya nombradas reacciones aceleradas que ocurren entre 1 a 6 horas de la toma del fármaco^{16, 217-218}.

Dada la dificultad de una correcta recogida de datos en la historia que por el paso del tiempo se ve ensombrecida, es necesaria la ayuda de los estudios *in vivo* e *in vitro* para un correcto diagnóstico. Previo a este paso es necesario informar al paciente y sus familiares de forma oral y por escrito, de los beneficios/riesgos de las pruebas, el procedimiento a seguir en pruebas *in vivo* e *in vitro*, la posibilidad de necesitar PEC, y la firma del consentimiento informado.

7.2 Pruebas *in vivo*

Las pruebas *in vivo* se aplican según el mecanismo fisiopatológico sospechado de la RHF. En caso de reacciones inmediatas a BL la reacción IgE mediada se puede demostrar mediante la presencia de pruebas cutáneas, intraepidérmica o ID, positiva a los 20 minutos de su realización. Sin embargo, si la reacción es no inmediata mediada por células T, muestran una mayor rentabilidad las pruebas cutáneas epicutáneas y las ID con lectura tardía. En ocasiones, si no disponemos de pruebas cutáneas estandarizadas o éstas son negativas es necesaria la realización de una PEC a fármacos, para alcanzar un diagnóstico.

7.2.1 Pruebas cutáneas

Desde principio de los años 1960, se comenzó a utilizar las pruebas cutáneas en el diagnóstico de pacientes con reacciones IgE mediadas, convirtiéndose en la principal herramienta diagnóstica en muchos casos.

7.2.1.1 Pruebas intraepidérmicas e intradérmicas

Las pruebas intraepidérmicas o *prick test* se realizan en la cara volar del antebrazo, puncionando en la piel con una lanceta, a través de la solución alérgica. Es el test más seguro y fácil de realizar, pero con una S moderada, para las reacciones inmediatas a medicamentos²¹⁹⁻²²⁰. Si tras 15-20 minutos obtenemos un resultado negativo, pasaremos a realizar pruebas cutáneas ID, también en cara volar del brazo, en una zona distinta a la anterior. En este caso, se utiliza 0,02-0,05 ml de la solución del alérgeno, que se inyecta formando una pápula de unos 3 mm. Esta prueba ofrece mayor S, aunque menor E.

Durante la realización de las pruebas cutáneas el paciente no debe presentar enfermedades infecciosas, fiebre ni reacciones inflamatorias, excepto si las pruebas son necesarias de urgencia. Además es necesario suspender la administración de ciertos fármacos como betabloqueantes 48 horas antes, ya que estos interfieren en el tratamiento de una posible reacción sistémica por pruebas cutáneas. Los antihistamínicos así como glucocorticoides se deben suspender al menos una semana antes por su interacción con el resultado de las mismas.

Las reacciones sistémicas pueden aparecer sobre todo con la realización de pruebas ID, especialmente cuando se prueban múltiples derivados BL de forma simultánea o se utiliza la concentración más alta recomendada¹⁶. Los síntomas típicos incluyen prurito sistémico, habones, con o sin AE, inyección conjuntival, eritema y afonía. En general estos síntomas aparecen de inmediato tras la realización de la prueba

cutánea y se controlan con la administración de tratamiento, habitualmente adrenalina. En la actualidad el porcentaje descrito de reacciones sistémicas durante la realización de pruebas cutáneas con BL es un 3%, mientras que en un inicio se describió un 11% por el uso de penicilina a concentraciones máximas²¹⁸.

Otra de las principales desventajas de las pruebas cutáneas es que no siempre se dispone de un antígeno adecuado para el diagnóstico, ya que la reacción puede haber sido producida por el propio fármaco, por un metabolito o producto de degradación del mismo. En la mayoría de los casos usaremos el fármaco en su presentación comercial y a partir de este, estableceremos las diluciones a utilizar para el diagnóstico y la dosis umbral a la que comienza a ser irritativa la prueba.

En el caso de alergia a BL, existen preparados comerciales para la realización de pruebas cutáneas, y estos han ido modificándose en el tiempo (Tabla 8). Hasta el año 2013 los haptenos utilizados eran el determinante mayor de la BP, el BPO unido a polilisina (PPL) que se denomina BPO-PPL, y una mezcla de determinantes menores (MDM) compuesta por BP, bencilpeniciloato y bencilpeniloato. Actualmente, tras el estudio multicéntrico en colaboración con el laboratorio Diater²²¹ publicado en 2013, se mantiene BPO como determinante mayor, en este caso conjugado a octalpolilisina (BP-OL) y un solo determinante menor (DM), peniloato, no estando presentes el resto de determinantes menores descritos debido a su alta inestabilidad^{40,105, 111,221-222}. Además, Romano²²³ describió que un pequeño porcentaje (<5%) de pacientes alérgicos a BL presentan pruebas cutáneas negativas a PPL y MDM y positivas exclusivamente a BP, recomendando su inclusión en la batería de pruebas cutáneas.

Determinantes mayores	Determinantes menores	Producto comercializado/Empresa	Fecha comercialización	Fecha retirada
PPL	---	Pre-pen (PPL) Hollister-Stier(Spokane,WA,EEUU)	1974 (EEUU) 2009(EEUU/Canadá)	2004 ---
PPL	BP,BPO,PO (MDM mezcla de determinantes menores)	Allergopen (MDM+PPL) Allergopharma(Reinbek, Alemania)	1980	2005
PPL	BP,BPO (MDM)	DAP , Diagnostic Allergy Penicillin (MDM+PPL) Diater (Madrid, España)	2004	2011
BP-OL	PO (MD,determinante menor)	DAP , Diagnostic Allergy Penicillin (MD+BP-OL) Diater (Madrid, España)	2011	---

Tabla 8: Evolución del uso de los determinantes mayores y menores de penicilina

En la actualidad, debido al cambio en los patrones de utilización de los BL, y la aparición de reacciones específicas a la R es necesaria la utilización de otros determinantes como pueda ser la AX o alguna cefalosporina²¹⁸. Esto mismo sucede con el uso de los inhibidores de las betalactamasas, detectándose en los últimos años sujetos con hipersensibilidad selectiva a CLV²²⁴ y que por tanto hacen más complejo el estudio a antibióticos BL⁶⁰.



Imagen 8: Pruebas cutáneas BL: A) Prueba intraepidérmica positiva a PPL; B) Prueba intradérmica positiva a CLV.

Otro aspecto importante es cómo interpretar las pruebas cutáneas y que criterios seguir para considerar una prueba cutánea como positiva. Al contactar el antígeno con la piel, se liberan histamina y otros mediadores inflamatorios produciendo una reacción inmediata y/o tardía consistente en eritema, pápula y/o infiltrado que puede medirse. La lectura la realizaremos a los 15-20 minutos en el caso de reacciones inmediatas y tras 24-72 horas en el caso de reacciones no inmediatas²²⁰. Como criterio de positividad se consideran pruebas intraepidérmicas positivas cuando se produce una pápula mayor de 3 mm acompañada de eritema y para las ID cuando el tamaño de la pápula inicial incrementa el diámetro 3 mm o más a los 15-20 minutos, y está asociado con eritema²²⁰ (Imagen 8). No obstante algunas pruebas cutáneas son difíciles de interpretar con una incidencia hasta del 16,7% de pruebas cutáneas indefinidas o no interpretables⁵⁷.

Las dosis máximas aceptadas para las pruebas cutáneas intraepidérmicas e ID, sin respuesta irritativa, se recogen en la tabla 9. En pacientes con reacciones graves, las pruebas ID se deben comenzar a diluciones seriadas de incluso 1000 veces para evitar riesgos^{56, 119}. Cuando no se conozca la concentración a la que se debe emplear el fármaco, deben efectuarse pruebas cutáneas en sujetos con tolerancia comprobada al BL

a estudiar (controles) para determinar una posible respuesta irritante o falsamente positiva.

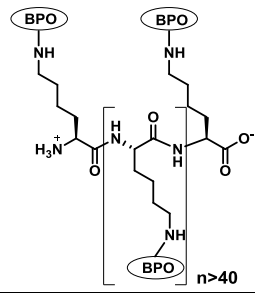
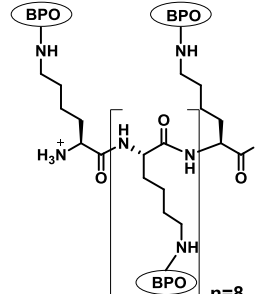
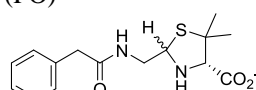
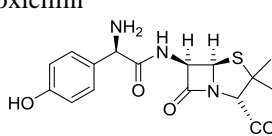
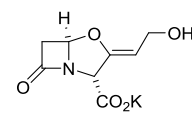
Fármaco	Nombre Comercial Compañía Fecha de Comercialización	Reactivo	Concentración mg mL ⁻¹	Molar
BP	PRE-PEN® AllerQuest LLC (Plainville, EEUU) 2009	Benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL)  Benzylpenicilloyl (BPO)		6×10^{-5} (de BPO)
BP	DAP® Diagnostic Allergy Penicillin Diater (Madrid, España) 2011	Benzylpenicilloyl octa-L-Lysine (BP-OL)  Benzylpenicilloyl (BPO)	0.04	8.6×10^{-5} (de BPO)
		Benzylpenilloate (PO)  Benzylpenicilloyl (BPO)	0.5	1.5×10^{-3}
AX	DAP® Amoxicillin Diater (Madrid, España) 2010	Sodium Amoxicillin  Benzylpenicilloyl (BPO)	20	5×10^{-2}
CLV	DAP® Clavulanic Diater (Madrid, España) 2010	Potasium Clavulanate  Benzylpenicilloyl (BPO)	20	8.4×10^{-2}

Tabla 9: Haptenos y concentraciones máximas para pruebas cutáneas

Respecto a la S y E de las pruebas cutáneas, es complicada su determinación ya que el patrón oro que sería la PEC, no se realiza en todos los sujetos por razones éticas, dados los riesgos que implica en reacciones graves.

Inicialmente, el porcentaje de pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas con PPL era del 70% de pacientes con reacciones IgE mediadas a penicilina. Sin embargo, en un estudio realizado posteriormente con 290 pacientes, la S usando un panel de cuatro haptenos fue menor, siendo 22% para PPL, 21% para MDM, 43% para AX y 33% para AMP. Los pacientes solían ser sensibles a más de un hapteno y la combinación de estos cuatro reactivos mostró una S que si alcanza el 70%. En este mismo estudio se obtuvo una E para cada hapteno de forma individual del 98-99% y del 97% cuando se consideraron todos de forma conjunta¹⁷.

En un nuevo estudio multicéntrico de 2013 que incluyó a 94 pacientes alérgicos a BL, 46 pacientes (52,3%) tuvieron prueba cutánea positivas a BP-OL y 33 (37,5%) al determinante menor peniloato. La S del BP-OL y peniloato fue del 61% y considerando que la AX fue la responsable en el 71% de las reacciones, estos resultados indicaban que la mayoría de los pacientes eran alérgicos al grupo completo de penicilinas. Estos datos apoyan la necesidad de seguir utilizando los determinantes de la BP en el diagnóstico de los pacientes alérgicos a BL, incluso en poblaciones donde el consumo predominante es de AX²²¹.

En un estudio realizado por el grupo del Dr. Romano con 76 pacientes con reacción inmediata por cefalosporinas, 53 (69,7%) presentaron resultado positivo en pruebas cutáneas con cefalosporinas, que se incrementó hasta 60 pacientes (78,9%) tras reevaluar al mes a los pacientes con pruebas negativas iniciales. La E fue del 100%⁵⁶.

Respecto al valor de las pruebas cutáneas con CLV, son pocas aun las referencias existentes. El grupo de la Dra Blanca-López⁶¹ estima la S en un 64%, que aumenta hasta el 71% al realizar tanto pruebas cutáneas con AX como con CLV en sujetos con reacción tras toma de AX-CLV.

Es importante destacar que en las reacciones inmediatas a BL, la S de las pruebas cutáneas va disminuyendo en el tiempo. Se desconoce el porcentaje de casos que tras un nuevo contacto con un BL se convierten de nuevo en positivos, fenómeno conocido como resensibilización. Por este motivo, en pacientes con una historia clara de haber presentado una reacción inmediata tras la administración de un derivado BL, y que presenten pruebas cutáneas e *in vitro* negativas y buena tolerancia en PEC, debemos pensar en una reevaluación pasado un mes¹⁷, en la que seguiremos el mismo protocolo con realización de pruebas *in vivo* e *in vitro*, para descartar una resensibilización inducida por el estudio. Diversos estudios indican que entre un 1 a 16% de sujetos puede resensibilizarse después de administrar BL.^{45,225-229}

7.2.1.2 Pruebas epicutáneas o en parche

Estas pruebas son útiles en el diagnóstico de las dermatitis de contacto por aplicación de medicamentos tópicos y también en reacciones cutáneas de tipo retardado inducidas por la administración sistémica de un fármaco. En las pruebas epicutáneas o del parche, se aplica el fármaco de estudio sobre la piel, ya sea directamente o vehiculizado con vaselina o suero fisiológico, y se ocluye durante dos días. Los parches se colocan sobre la piel de la espalda sana, no afectada ni tratada y limpiada previamente con alcohol. Esta prueba debe evitar realizarse tras una exposición ultravioleta intensa, ya que se disminuye la reactividad de la piel y al igual que con las pruebas intraepidérmicas e ID, se deben retirar la toma de corticoides y antihistamínicos y el paciente debe de estar libre de infecciones, reacciones inflamatorias y fiebre. La lectura se realiza a las 48 y 96 horas tras su aplicación y para algunos fármacos ha de realizarse otra lectura incluso hasta una semana más tarde de su colocación. Pueden obtenerse resultados falsos negativos si la concentración del fármaco no es la adecuada o no ha penetrado bien en la epidermis o la reacción ocurrió frente a un metabolito del fármaco.

Barbaud²³⁰ refiere que la realización de pruebas epicutáneas es más segura que las pruebas ID y que en reacciones cutáneas graves deben ser el primer paso y si estas resultan positivas evitar la realización de pruebas ID con lectura tardía. Sin embargo, las pruebas epicutáneas son menos sensibles que las ID y su S puede variar con el vehículo utilizado y el fármaco a probar²³¹.



Imagen 9: Pruebas epicutáneas positivas BL (Cortesía Dra Torres)

7.2.1.3 Pruebas de Exposición Controlada a fármacos simple ciego con placebo

Dado que los métodos *in vivo* e *in vitro* no presentan una S y E del 100%, en muchas ocasiones es necesario realizar PEC a fármacos, la cual se considera el patrón oro. Esta prueba permite realizar un diagnóstico de certeza de alergia o tolerancia al fármaco de estudio, y se realizará siempre que lo permita el tipo de reacción, que no haya contraindicaciones ni aspectos éticos en contra, ya que ante todo primará la seguridad del paciente. Por lo que esta prueba solo se realizará, si otros métodos más seguros, no permiten sacar conclusiones. Las indicaciones para el mismo serían²³²:

1.- Excluir hipersensibilidad en una historia no sugestiva de alergia a medicamentos en pacientes con síntomas no específicos, como un síndrome vasovagal tras la administración parenteral de un fármaco.

2.- Para excluir RC entre fármacos relacionados con los que el paciente ha presentado reacción de hipersensibilidad. Como es el caso de algunas cefalosporinas en pacientes alérgicos a AX.

3.- Para establecer un diagnóstico firme en una historia sugestiva de hipersensibilidad, con pruebas *in vivo* o *in vitro* negativas²³³, no disponibles o no concluyentes.

Como otras muchas pruebas, están contraindicadas en mujeres embarazadas, pacientes de alto riesgo por sus comorbilidades como pueden ser infecciones agudas, asma mal controlado, enfermedad cardiaca, hepática o renal o en casos de reacciones graves. Existen excepciones como el caso de una mujer embarazada con sospecha de hipersensibilidad a anestésicos locales con pruebas cutáneas negativas. También es difícil justificar las PEC con fármacos que han quedado obsoletos como pueden ser las sulfamidas, excepto en pacientes con VIH. Donde no cabe excepción será en pacientes con reacciones graves que pusieron en peligro su vida, en las inmunocitotóxicas, síndromes vasculíticos, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, SSJ, DRESS y NET²³⁴.

Para la realización de la prueba se intenta que la administración sea por la misma vía en la que se presentó la reacción (oral, parenteral, nasal, bronquial, conjuntival...), y se suelen usar los fármacos ya comercializados, en caso de que sean combinaciones, se probaron de forma independiente. Se recomienda esperar al menos 4 semanas después del episodio para la realización de las pruebas, y siendo más estrictos al menos 5 veces la vida media de eliminación para garantizar la completa desaparición del fármaco en el organismo.

Previa a la prueba deberán retirarse ciertos fármacos que pueden dificultar un tratamiento de urgencia, como son los betabloqueantes o IECA. Se comienza con una dosis pequeña que se irá incrementando poco a poco y se finalizará la prueba en el momento en el que aparezca el primer síntoma o hasta alcanzar la dosis máxima diaria del fármaco. En caso de que la reacción en estudio fuera inmediata se comenzará con una dosis entre 1:10000 y 1:10 según la gravedad de la misma, y con un intervalo entre dosis de 30 minutos. En caso de reacciones no inmediatas se comenzará con una dosis no inferior a 1:100. En ambos casos el estudio se completará en horas, días y ocasionalmente semanas y requerirá un periodo de observación que normalmente comprenderá el intervalo de tiempo en el que se presentó la reacción original. Estas pruebas se realizarán a simple ciego controlada con placebo, ya que algunos estudios realizados con estudiantes de medicina sanos a los que se administró capsulas placebo, se detectó hasta en un 41% síntomas, la mayoría subjetivos, de sedación, irritabilidad, congestión nasal, fiebre, exantema y urticaria en 72 horas de observación²³².

El valor predictivo depende del tipo de reacción y del tipo de fármaco. En un estudio de 204 pacientes con historia de reacciones anafilácticas tras la administración de contraste yodado, solo el 24% de los que tuvieron una reacción inequívoca, respondieron a la PEC y el 67% desarrolló síntomas a pesar de realizar premedicación antialérgica, mientras que un 20% de los que presentaron una PEC negativa reaccionaron con una nueva reexposición a contraste²³⁵.

7.3 Pruebas *in vitro*

7.3.1 Determinación de IgE específica

La determinación de IgE específica constituye una ventaja frente a las pruebas cutáneas ya que el paciente no se expone a ningún riesgo y además se puede realizar en pacientes con enfermedades cutáneas a los que no se les pueden realizar pruebas *in vivo* o que puedan dar falsos positivos. Sin embargo, son menos sensibles y más caras que las pruebas cutáneas²¹⁸.

La técnica universalizada en la cuantificación de IgE específica es el enzimoimmunoanálisis (CAP-FEIA) que ha sustituido a otras técnicas más antiguas como el radioimmunoanálisis (RAST) que requiere de unas instalaciones y equipo especiales para el uso de isótopos radioactivos. Una desventaja del CAP-FEIA es que está disponible para un panel limitado de fármacos, como la BP, AX, insulina,

protamina y tiopental. Otra desventaja común a todos los inmunoensayos es que con el paso del tiempo, se produce un aclaramiento sérico de la IgE específica.

Todos los métodos existentes se basan en la detección de un complejo hapteno-portador-anticuerpo. En este caso el fármaco en estudio se une de forma covalente al inmuno-CAP que reacciona con la IgE específica del suero del paciente. Las mediciones para la IgE específica se encuentran en el rango 0,1 a 100kU/L con un punto de corte de $\geq 0,1$ kU/L.

La S del CAP-FEIA para BP y AX en pacientes sensibilizados a BL, con pruebas cutáneas positivas para PPL, MDM o AX es del 74%, mientras que en aquellos con pruebas cutáneas positivas exclusivamente a AX la S desciende hasta el 41%. Finalmente, en pacientes con pruebas cutáneas negativas y PEC positivas, la S del CAP-FEIA fue del 42%. La S global de este método teniendo en cuenta todos los pacientes con pruebas cutáneas positivas para AX y/o BPO fue del 54% y la E del 95-100%²³⁶.

Las diferencias encontradas entre los diferentes estudios, en pacientes que se han sometido al mismo tipo de pruebas, pueden ser debidas al tiempo que haya pasado desde la última exposición al fármaco implicado y el momento de la toma de la muestra sanguínea.

7.3.2 Test de activación de basófilos

El test de activación de basófilos (TAB) realizado por citometría de flujo se comenzó a utilizar en los años noventa en el diagnóstico de reacciones inmediatas a fármacos, cuando se descubrió el marcador de activación del basófilo CD63 por el grupo del Dr. Knol²³⁷. Se basa en la capacidad de los anticuerpos IgE específicos, unidos a FcεRI de la membrana de los basófilos, de inducir activación y liberación de mediadores tras reconocer al antígeno. Durante este proceso se expresan en la membrana plasmática diferentes proteínas CD45, CD18 y CD63, que actúan como marcadores que indican la activación del basófilo. El último de ellos, CD63, que se expresa en gran cantidad en los basófilos activados, es una glicoproteína de 53 kDa (gp53) que se encuentra en los gránulos intracitoplasmáticos y que en el momento de la activación celular se transporta a la superficie celular, donde puede ser detectada por el anticuerpo antigp53 (Figura 22).

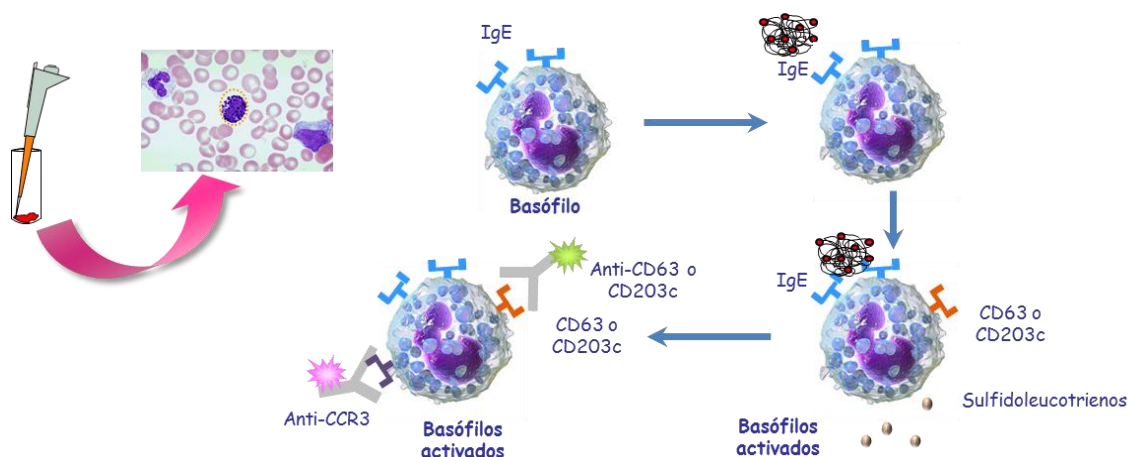


Figura 22: Test de activación de basófilos

Se ha observado que la S de este ensayo es mayor cuando se emplean como reactivos haptenos sin conjugar previamente a una molécula portadora²³⁸, aunque todavía no se conoce bien el mecanismo por el que estos haptenos interaccionan con las moléculas de IgE específica unidas a la superficie de los basófilos para desencadenar su activación. Este test *in vitro* celular, ha tenido diferentes nombres comerciales: FAST, Flow-CAST, o BASOTEST. Su uso se ha ido extendiendo de forma progresiva para el diagnóstico de reacciones alérgicas inmediatas a fármacos como los BL²³⁹ y hoy en día también se utiliza con bloqueantes neuromusculares²⁴⁰, AINEs²⁴¹, quinolonas²⁴², contrastes yodados²⁴³, antineoplásicos y agentes biológicos²⁴⁴.

En el caso concreto de los BL, el TAB tiene una S del 48,6% y una E del 93%^{238-239, 245-247}. Mientras que el análisis de la literatura realizado por Sturm²⁴⁸ muestra que la S del TAB para diagnóstico de alergia a BL oscila del 33 al 67%, mientras que la E varía del 79 al 100%²⁴⁹. Por lo que según estos datos, es de gran utilidad en aquellos pacientes con historia muy sugestiva de hipersensibilidad, con pruebas *in vivo* o *in vitro* negativas, y que tienen un riesgo elevado de reaccionar en la PEC.

En un estudio realizado a pacientes alérgicos a AX con RAST y TAB positivo en el estudio inicial, se compararon ambas técnicas que posteriormente se repitieron cada 6 meses durante 4 años, y se observó que los niveles de IgE específica tendían a decrecer con el tiempo y que la negativización ocurría antes en el TAB que en la determinación de IgE específica mediante RAST, aunque estas diferencias solo se observaron para el hapteno de AX²⁵⁰, datos similares se encontraron en una población alérgica a CLV con disminución de la positividad a lo largo de un año⁶⁰.

7.3.3 Test de Transformación Linfocitaria

Esta prueba detecta en las reacciones inmediatas y no inmediatas, una vez resuelta la reacción, proliferación celular o blastogénesis, tras la incubación de las células linfomonocitarias del paciente con el medicamento implicado, debido a los linfocitos memoria existentes.

El TTL mide la proliferación de las células T debido a la estimulación de múltiples clones de células T específicos frente al medicamento que se puede cuantificar mediante el uso de técnicas isotópicas o de citometría de flujo (Figura 23).

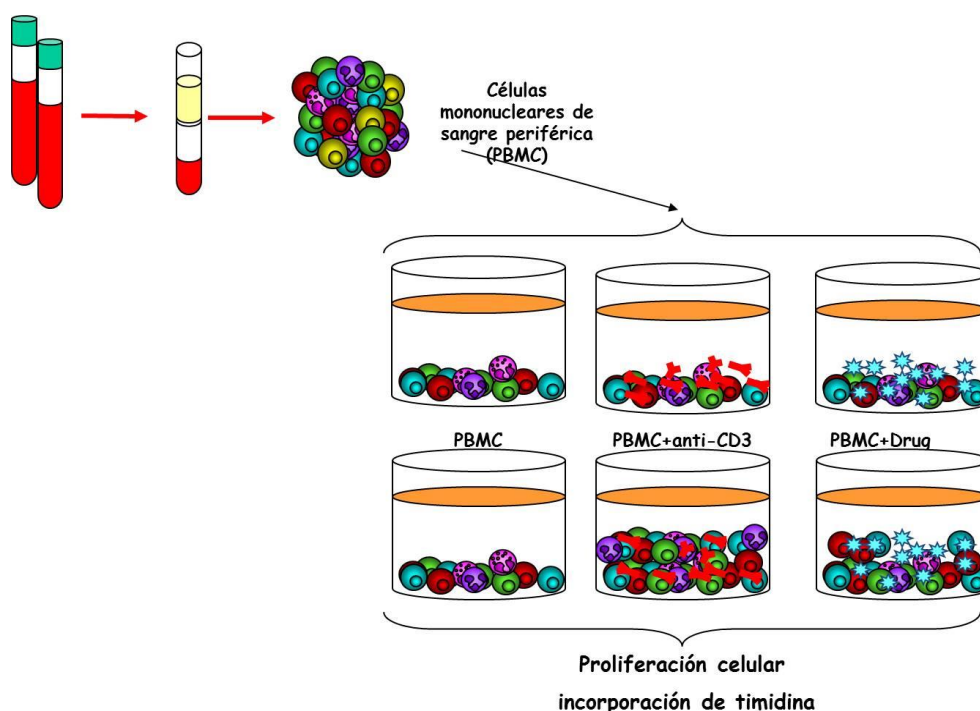


Figura 23: Test de transformación linfocitaria

La ventaja principal de esta técnica es su aplicabilidad a muchos medicamentos, en diferentes tipos de reacciones inmunológicas. Su mayor desventaja es la dificultad que existe a veces para relacionar el resultado de la misma con una situación clínica; además de ser una técnica relativamente complicada en su realización. La presencia de células en procesos de proliferación puede deberse a células no efectoras, por lo que un TTL positivo puede indicar un contacto previo con el medicamento, memoria inmunológica o proliferación de células T reguladoras o varias subpoblaciones que proliferan simultáneamente.

La técnica consiste en la incubación de células mononucleares de sangre periférica con el fármaco sospechoso de la reacción en concentraciones crecientes durante 5-7 días. La proliferación puede detectarse por la incorporación al medio de

3Htimidina o por citometría de flujo usando carboxifluoresceína diacetato succinimidil ester (CFSE).

La ventaja de esta última técnica es la capacidad de caracterizar que subpoblación está específicamente proliferando y la de distinguir entre una respuesta efectora o una reguladora, lo que permite tener una menor tasa de falsos positivos que con 3Htimidina²⁵¹. La S del TTL puede mejorar mediante el uso de CD y esto se ha comprobado en pacientes con reacciones no inmediatas a BL¹⁴¹, heparinas²⁵² y glucocorticoides²⁵³.

Se ha demostrado que la S y E de la prueba depende del fármaco implicado. Por ejemplo para BL²⁵⁴ la S está en torno al 60 % y la E es del 92.8%, por lo que parece ser una técnica útil en el diagnóstico *in vitro* para identificar a pacientes con reacciones no inmediatas, donde esta técnica ofrece mejores resultados que la prueba cutánea. Mientras que para los anticonvulsivantes²⁵⁵ la S se sitúa en el 70%. Así mismo, la S puede aumentar si esta prueba se realiza en el momento óptimo; se ha recomendado realizarlo a la semana de la reacción en EMP o SSJ/NET, mientras que para pacientes con DRESS es preferible a las 5-8 semanas²⁵⁶. Además, un hecho interesante es que, tras 10 años o más de la reacción, aún puede observarse una respuesta positiva²⁵⁴.

Whitaker¹²⁶ destaca la utilidad de este test en las reacciones no inmediatas a BL, y en particular a piperacilina en pacientes con fibrosis quística, ya que en 29 pacientes con estas reacciones 21 (72,4%) tuvieron respuesta positiva en el TTL.

8. REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE ANTIBIÓTICOS BL

Originalmente se consideró que, todos los antibióticos BL tenían RC entre si ya que todos compartían el anillo BL de cuatro miembros, y por ello la recomendación a un paciente alérgico a un BL era la evitación completa del grupo. Sin embargo, como hemos descrito anteriormente, los BL tienen diferentes R que son responsables de las diversas propiedades químicas de los BL que las porten¹⁻⁵, pero también pueden actuar como determinantes antigénicos responsables de las reacciones alérgicas¹¹⁸⁻¹¹⁹ y condicionar la RC¹¹²⁻¹¹³.

Respecto a la RC dentro del grupo de las penicilinas, en 1990 Blanca^{16, 257} describió una serie de pacientes que habían presentado reacciones anafilácticas con AX y sin embargo presentaban buena tolerancia a BP, apareciendo el concepto de reacción específica a la R, cambiando desde entonces la forma de evaluar las reacciones inmediatas y no inmediatas a BL. Estos datos se revalidaron posteriormente en grandes series de pacientes¹⁷ que confirmaron la existencia de reacciones selectivas a AX en un 57.9% de los pacientes alérgicos a BL y RC entre BL en un 42.1% de los casos. Este porcentaje de reacciones con RC ha ido decreciendo en los últimos años, y en un estudio realizado por el mismo grupo en 2010 con pacientes con reacciones con AX-CLV, se detectó tan solo un 9% de RC, mientras que el 62% de los casos presentaron reacciones selectivas a AX y el 29% reacciones selectivas a CLV⁶⁰. Por ello se comprobó que la BP podría ser una alternativa segura en el 55% de los pacientes con reacciones a AX y en el 90% de los alérgicos a AX-CLV⁶⁰.

Sin embargo, parece que la posibilidad de inducir una respuesta selectiva con otras penicilinas es menor. Así, en un estudio realizado en 48 sujetos italianos⁵⁴ con reacción IgE mediada a AMP, se detectó que solo 3 pacientes (6,25%) presentaban reacciones selectivas. Resultados similares se han detectado con reacciones IgE mediadas a Penicilina V²⁵⁸⁻²⁶⁰ cloxacilina²⁶¹⁻²⁶² y piperacilina²⁶³⁻²⁶⁴, donde el porcentaje de reacciones selectivas también es bajo.

Es importante destacar que la RC se puede evaluar mediante estudios *in vitro* o *in vivo*, no siendo ambos equivalentes. Aunque originalmente se estableció que los estudios inmunoquímicos *in vitro* de RC entre BL podían predecir la respuesta *in vivo*^{40, 265}, estudios posteriores^{53, 266-267} no detectaron esta relación entre las pruebas *in vitro* e *in vivo*, encontrando que los estudios *in vitro* podían sobreestimar la existencia de RC, ya que se encontró reconocimiento de IgE a BP en inmunoensayos y TAB en pacientes selectivos a AX con buena tolerancia clínica a BP.

Las reacciones alérgicas a cefalosporinas en un principio se estudiaron para evaluar la RC con penicilinas, intentando elucidar que porcentaje de pacientes alérgicos a penicilinas toleraba la administración de cefalosporinas. En los primeros estudios, el porcentaje de RC se sobreestimó, con una incidencia de RC entre penicilinas y cefalosporinas cercano al 50%, hecho probablemente debido a la contaminación de las cefalosporinas con trazas de penicilinas²⁶⁸.

Analizando en detalle el papel de la R en el desarrollo de RC, desde los años 80 se han realizado diferentes estudios de RC con cefalosporinas de primera generación, que mostraban un rango de RC del 16,6 al 66,6% entre cefalotina y cefaloridina con BP ya que la R es similar, pero esta RC era muy pobre con cefotaxima y cefuroxima con cadenas laterales distintas²⁶⁹. Posteriormente, en los estudios realizados por Sastre²⁷⁰ y Miranda⁵³ en pacientes alérgicos a AX detectaron una RC con cefadroxilo del 12,5% y 38% respectivamente. Este último autor⁵³, además administró a los sujetos cefamandol, una cefalosporina con R diferente a la que comparten AX y cefadroxilo, con buena tolerancia en todos los casos, y demostrando así RC debido a la R₁. Un porcentaje similar se obtuvo en un estudio realizado por Torres²⁷¹, que detectó que el 38% de sujetos que respondían a AX tenían RC con cefadroxilo y por Audicana²⁷² que detectó RC entre AMP y cefalexina (ambas comparten la misma R) del 14,7%. Estos datos se confirman en 2004 por Romano²⁶⁹, que mostró un porcentaje del 10,9% de RC de penicilinas con cefalosporinas lo que concuerda con los datos de estudios previos^{270,272,273} y que solo se ve aumentado en el caso del cefadroxilo como se ha descrito previamente por Torres²⁷¹ y Miranda⁵³.

Con respecto a los pacientes alérgicos a cefalosporinas se demostró que entre el 50-90% de pacientes con reacciones IgE mediadas tras la toma de cefalosporinas toleraban penicilina^{56,119,274}. Este amplio margen de un 40% se debe a la cefalosporina implicada en la reacción, siendo menor la tolerancia a penicilina en los alérgicos a una cefalosporina de primera generación o con la cadena lateral R₁ similar. Romano demostró que el riesgo de RC en alérgicos a cefalosporinas con penicilinas incrementa hasta tres veces si la cefalosporina tiene R idéntica o similar. Sin embargo, deja abierta la posibilidad de otros factores implicados, ya que más del 50% de los casos de RC que responden a penicilinas y cefalosporinas tienen estructuras diferentes en su R²⁷⁴ (Figura 24).

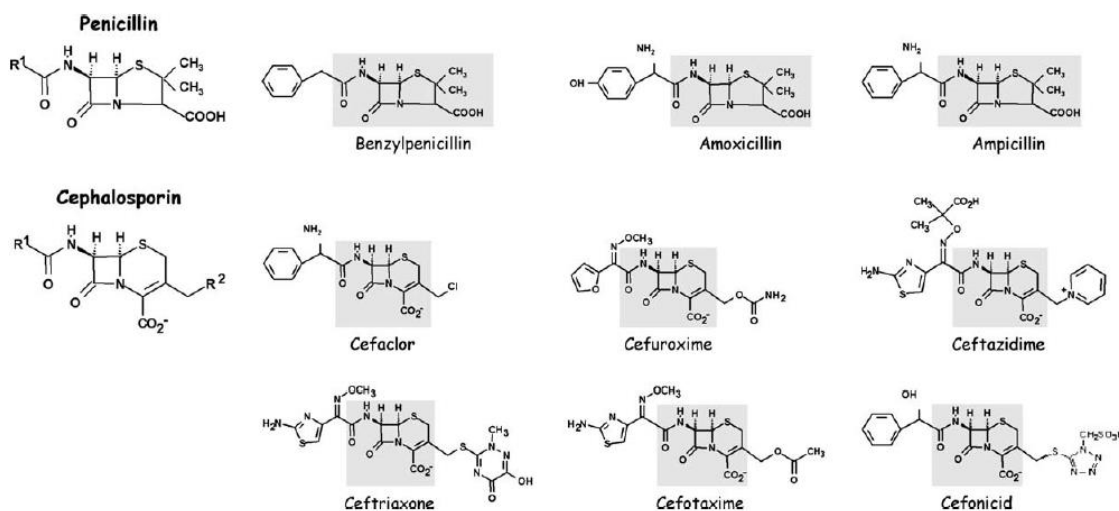


Figura 24: Cadenas laterales de penicilinas y cefalosporinas

Cuando se analizó en detalle la RC en pacientes con reacciones a cefalosporinas se encontraron resultados similares en población española²⁷⁵ e italiana¹¹⁹, detectando tres patrones de sensibilización. Existía un pequeño porcentaje (<20%) de pacientes que reaccionaban con determinantes de penicilinas y otros dos grupos que solo lo hacían a cefalosporinas, ya sea de forma selectiva, con la implicada en la reacción, o con RC a otras cefalosporinas¹¹⁹. El resultado del estudio realizado por Antunez²⁷⁵ en un grupo de 51 pacientes alérgicos a cefalosporinas, en que el 90,5% toleraba BP, podía ser debido a que la mayoría de sujetos habían consumido cefalosporinas de segunda y tercera generación, en las que, a diferencia con las de primera generación, su estructura está más alejada de las penicilinas. De los pacientes tolerantes a BP se describieron dos patrones de sensibilización, el 63% sensibilizado exclusivamente a la cefalosporina implicada en la reacción y el 37% a otra cefalosporina además de la implicada, que en todos los casos, excepto en uno, compartía la misma R₁. Tanto los pacientes alérgicos a cefuroxima, como aquellos alérgicos a cefotaxima presentaron un alto grado de RC en pruebas cutáneas entre ellos, así como los alérgicos a cefotaxima con los alérgicos a ceftriaxona, demostrando así que el reconocimiento de la molécula se produce a través de la misma R₁. Esta similitud sucede entre ceftriaxona, cefotaxima, cefepime, cefuroxima y ceftazidima.

En el caso del cefaclor²⁷⁵, se han observado patrones diversos, ya sea selectivo a esta única cefalosporina o bien reconociendo a cefalosporinas que no comparten la misma R como cefotaxima y ceftazidima, y no presentando reconocimiento a la AMP que si comparte la misma R. Esto último se explica porque el determinante antigénico generado por cefaclor se compone de la R y una parte de la cefalosporina, mientras que

la AMP tiene como determinante la R más la estructura betalactámica y el anillo tiazolidínico. Finalmente, destacar que, por ahora, la cadena lateral en posición R₂ parece no tener relevancia clínica, sin embargo, algún caso de RC debido a esta cadena R₂ se ha descrito por parte de Romano⁵⁶ en un paciente alérgico a cefoperazona y cefamandol que comparten la misma cadena R₂. Teniendo en cuenta todos estos resultados de RC con cefalosporinas, podemos decir que las cefalosporinas son una opción segura de tratamiento en el 90% de los pacientes alérgicos a penicilinas y que disminuye hasta el 60% cuando la R es similar a la del fármaco implicado en la reacción.

Respecto a la RC existente entre cefalosporinas o penicilinas y otros BL como carbapenemas y monobactamas, el porcentaje de estudios realizados es menor y muchos de ellos describen casos aislados^{266,276-277}. En un principio, dada la similitud de las estructuras de carbapenemas y penicilinas se pensó que la RC entre ellos podría ser muy alta, situándose en un estudio realizado en 1988 entre el 25 y 47%²⁷⁸. Estudios posteriores²⁷⁹⁻²⁸⁰ rebajaron ese porcentaje hasta un 9-11% y además establecieron que el porcentaje de alergia a carbapenemas era mayor en los que eran previamente alérgicos a penicilinas (9,2-11%) de los que no lo eran (2,7-3,9%). Sin embargo en un estudio reciente realizado por Wall²⁸¹, se establece que no existe mayor probabilidad de reacción alérgica a carbapenemas en los alérgicos a penicilinas que en los no alérgicos. La evaluación realizada por Romano a 112 y 104 adultos alérgicos a penicilina encontró un 0,9% de pruebas cutáneas positivas a imipenem y meropenem respectivamente^{277, 282}, porcentaje que se mantuvo en un estudio realizado en población pediátrica²⁸³. Estos bajos porcentajes probablemente se deben al reconocimiento de la IgE del paciente alérgico a determinantes específicos de penicilina y no al anillo BL común²⁸⁴.

Respecto a la RC de carbapenemas con cefalosporinas, en 2010, el grupo de Romano²⁷⁴, evaluó a 98 pacientes con reacción inmediata al menos a una cefalosporina con positividad en pruebas cutáneas y encontró un 1% de RC con imipenem y meropenem. Estos datos difieren de los obtenidos en la revisión sistemática realizada por Kula²⁸⁵ que detectó un 2.4% de RC entre alérgicos a penicilinas y carbapenemas y de un 10% en alérgicos a cefalosporinas y carbapenemas.

En relación a la RC con monobactamas, en este mismo grupo de 98 pacientes Romano²⁷⁴ encontró un 3.06% de prueba cutánea positiva a aztreonam, presentando solo uno de los casos de sensibilización a aztreonam, RC con ceftazidima por pruebas cutáneas, lo que vendría explicado por compartir la misma R. Sin embargo, el resto de

sujetos alérgicos a ceftazidima de este grupo no presentaban positividad cutánea con aztreonam. En este sentido, Moss²⁸⁶ describió 4 casos de alérgicos a ceftazidima con buena tolerancia a aztreonam. Y estudios más recientes, muestran que pacientes alérgicos a penicilinas con pruebas cutáneas negativas a aztreonam, toleran su administración en dosis crecientes²⁸⁴. El hecho de que la sensibilización a aztreonam parece ser mayor en pacientes con fibrosis quística, se ha explicado por la administración repetida del fármaco en este subgrupo, en los que 6,2% de los casos con alergia a penicilinas semisintéticas tienen una prueba cutánea positiva a aztreonam²⁸⁶.

Como se ha descrito, múltiples estudios han evaluado la RC y tolerabilidad entre penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactams en pacientes con reacciones IgE mediadas, pero no son tantos los estudios realizados con respecto a la presencia de RC en sujetos con *reacciones no inmediatas a BL*, ya que el mecanismo es más complejo²⁸⁷. Más del 80% de sujetos que desarrollan una urticaria o exantema tras la toma de penicilinas parecen presentar especificidad frente a la R y en la mayoría de los casos responden a AX y AMP^{231,288}. Con piperacilina se han descrito algunas reacciones selectivas en pacientes con fibrosis quística²⁸⁹⁻²⁹⁰. En un estudio realizado por Romano sugirió que es innecesario realizar pruebas cutáneas con los determinantes de BP, dado el alto porcentaje de selectividad encontrada²⁹¹.

Trcka²⁹² describió un grupo de 71 pacientes con hipersensibilidad no inmediata a aminopenicilinas, de los que el 97,2% toleraron cefalosporinas como cefpodoxima o cefixima, sin R que contenga el grupo amino-benzil y el 71,8% toleraban fenoximetil penicilina, concluyendo que la RC entre cefalosporinas y penicilinas parecía ser muy rara en las reacciones mediadas por células T.

El grupo italiano de Buonomo²⁹³ realizó en 2014 un estudio con 97 pacientes con reacciones no inmediatas a BL en los que realizó pruebas epicutáneas con diferentes cefalosporinas para analizar la existencia de RC. Estos autores detectaron que las aminocefalosporinas, eran las que presentaban mayor riesgo de reacciones cruzadas con las penicilinas, mientras que las cefalosporinas de segunda y tercera generación como cefixima y ceftriaxona habitualmente carecían de RC con penicilinas y eran bien toleradas. Todo esto vendría explicado por la R de las cefalosporinas de primera generación que es compartida con las aminopenicilinas y que se ha mostrado como el determinante antigénico más importante de las reacciones no inmediatas²⁹⁴. Además, parece que un resultado negativo en las pruebas epicutáneas podría predecir la

tolerabilidad, excepto en el caso de cefalexina, por lo que recomiendan que tras realizar epicutáneas se confirme con PEC²⁹³.

Respecto a los carbapenemas, los modelos animales²⁹⁵ han detectado una RC muy baja entre BL e imipenem, mientras que Romano²⁹⁶ no detectó RC en pacientes con reacciones no inmediatas a BL, por lo que podrían tratarse de una alternativa segura en pacientes con reacciones con penicilinas o cefalosporinas.

Resultados similares se han encontrado con aztreonam²⁹⁷ en los cuales los pacientes con reacciones no inmediatas a penicilinas presentan buena tolerancia a esta monobactama.

II. JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos BL son la causa más frecuente de alergia a fármacos^{59,218} y hasta un 10% de la población general es considerada alérgica^{40,59}. Sin embargo, menos del 20% de los adultos y 10% de los niños considerados inicialmente como alérgicos lo son realmente, ya que un alto porcentaje son diagnosticados por historia clínica y al realizar una prueba de exposición controlada presentan buena tolerancia^{42-43,59}. Las implicaciones de considerar a un individuo como alérgico a fármacos son enormes y el facultativo se enfrenta a la decisión de elegir un tratamiento alternativo, que no es de primera elección, que puede ser más caro y que puede desencadenar más efectos secundarios. Por ello un diagnóstico específico que lleve a la confirmación real de alergia es clave para la seguridad del paciente y sostenibilidad del sistema sanitario^{42-43,59}.

Todos los BL pueden inducir reacciones alérgicas, siendo las mediadas por IgE las más frecuentes, graves y mejor estudiadas, constituyendo el objetivo de esta tesis. Sin embargo, la alergia a fármacos no es un proceso estático y se ve influenciado por los cambios en los patrones de prescripción y consumo^{7,9,18}, la introducción de nuevos fármacos y la aparición de nuevas indicaciones para los ya existentes^{11-13,59,218}. La BP fue el primer BL implicado en las RHF^{59,164}. En España en 1979, Basomba⁸ obtuvo un 56% de pruebas cutáneas positivas a BP, aunque desde final de los 80 la AX ha sido el antibiótico BL más relevante^{10, 218}, con una disminución de la sensibilización a BP a valores inferiores al 50% y un aumento de la AX¹⁶⁻¹⁷, que se ha mantenido en el tiempo. Además la aparición de estas penicilinas semisintéticas condujo a diferenciar entre reacciones selectivas y por RC, teniendo en las primeras la R una gran importancia en el reconocimiento específico. En 2008, la AX-CLV ya había superado en prescripciones a la AX, representando una cuota de 38% del uso total de antimicrobianos¹⁸. Esto coincide con el BL implicado en las reacciones y se refleja en el estudio realizado por Doña^{42, 58-59} en el periodo de 2005 a 2010, donde el porcentaje de reacciones atribuidas a BP disminuyó hasta el 3,9%, las atribuidas a AX al 8%, a cefalosporinas al 1,5% mientras que las reacciones a AX-CLV aumentaron hasta un 8,7% del total de RHF.

Clásicamente se ha considerado que el CLV carecía de capacidad inmunogénica, sin embargo, a partir de 1995 empezaron a describirse casos de reacciones debidas a este fármaco²²⁴. En 2010 se describió una serie de 77 pacientes confirmados con reacciones a AX-CLV identificando el 29% como alérgicos a CLV, el 62% a AX y el

9% a BP⁶⁰. Otros estudios ⁶¹, han situado la alergia a CLV en un porcentaje entre 19-22%. Además, la alergia a CLV no se modifica a pesar de la administración repetida de AX, lo que probablemente es debido a que la estructura química del CLV es lo suficientemente diferente de la AX como para que no exista RC⁶¹. Esto es importante ya que el diagnóstico de alergia a CLV permite utilizar con seguridad cualquier otro antibiótico BL, ampliando el arsenal terapéutico, lo que no ocurre en todos los alérgicos a AX. En este trabajo se van a analizar en detalle la evolución de las reacciones alérgicas a BL en una población que presentó la reacción desde 1960 hasta 2012.

Existe un interés creciente en la comunidad científica en la identificación de FR y biomarcadores asociados al desarrollo de reacciones anafilácticas¹⁵⁷. Sin embargo, existen pocos estudios de este tipo en alergia a fármacos, probablemente debido a la falta de registros que incluyan un número suficiente de pacientes confirmados siguiendo protocolos validados. Se ha identificado un mayor riesgo de ser alérgico a quinolonas cuando el fármaco implicado es el moxifloxacino y el paciente presenta antecedentes de alergia a BL⁶⁸ y Sullivan⁵⁷ describió que un 21% de los pacientes con reacciones inmediatas a penicilinas más tarde desarrollan reacciones con antibióticos no BL, comparado solo con el 1% de los que no son alérgicos a BL. Además, recientemente se ha indicado que la atopia puede ser un FR para las reacciones inmediatas a BL^{58,70}. Sin embargo, se desconoce cuáles son los FR implicados en el desarrollo y gravedad de la alergia a BL, lo cual es de interés diagnóstico y permitirá disminuir la incertidumbre ante la realización de una PEC⁵⁸. Recientemente, se ha identificado que en reacciones a AX-CLV los alérgicos a CLV son más jóvenes que los alérgicos a AX y estos a su vez que los de BP⁶⁰. En este trabajo se van a analizar en detalle variables que puedan estar asociadas al desarrollo de reacción alérgica a un BL concreto o un tipo de reacción determinada.

Todos estos datos reflejan el cambio en los patrones de consumo, apreciando como el CLV ha pasado a ser un sensibilizante frecuente en la alergia a BL y lo que hace que se plantee una modificación en el abordaje del paciente con sospecha de reacción alérgica a BL. Sin embargo, en un porcentaje elevado de pacientes no se llega a un diagnóstico específico, debido a la alta frecuencia de reacciones de anafilaxia y choque anafiláctico que convierten la PEC al medicamento en una práctica de alto riesgo. En los últimos años ha aparecido un nuevo método diagnóstico *in vitro* como es

el TAB^{237,239} que sirve de ayuda al diagnóstico. En este trabajo se va a abordar el papel de este método en el diagnóstico de las reacciones alérgicas a antibióticos BL.

El Dr Romano²²³ reflejó en su trabajo la obtención de pruebas cutáneas negativas a determinantes mayores y menores y un resultado positivo exclusivo a BP, en un porcentaje <5%, recomendando la inclusión de BP en la batería de pruebas cutáneas a realizar. La inestabilidad del MDM planteó un nuevo estudio²²¹, modificándose la composición del preparado comercial, pasando de BP, bencilpeniciloato y bencilpeniloato a solo peniloato que es más estable. Ante la desaparición de BP del preparado para pruebas cutáneas, y los cambios en los patrones de sensibilización a BL, en este trabajo se analiza su papel en el diagnóstico de alergia a BL, en una población en la que la AX-CLV, es el principal fármaco implicado.

Originariamente se consideró que, todos los antibióticos BL tenían RC entre si al compartir el anillo BL, sin embargo, con el descubrimiento de la R como determinante antigénico^{16, 112,118} esta RC se ve condicionada¹¹⁹. Ante el creciente número de casos de alergia selectiva a BL⁶⁰, la importancia de identificar correctamente la cadena lateral implicada aumenta, ya que nos permitirá dar una alternativa de tratamiento adecuada, sin retirar el grupo BL completo del arsenal terapéutico del paciente. La RC de las cefalosporinas de diferentes generaciones con penicilina y AX varía, siendo el riesgo mayor con las de primera generación, no detectándose con las de tercera²⁶⁹. En este trabajo se aborda la tolerancia a una cefalosporina de diferente R₁, la cefuroxima, como alternativa de tratamiento en alérgicos a BL.

III. OBJETIVOS

- 1) Realizar un análisis descriptivo de las características demográficas, clínicas y métodos diagnósticos empleados en pacientes con hipersensibilidad inmediata a antibióticos betalactámicos confirmada.
- 2) Realizar un estudio comparativo de las características demográficas, clínicas, y métodos diagnósticos empleados en pacientes con diagnóstico confirmado de hipersensibilidad inmediata a antibióticos betalactámicos según la selectividad de la respuesta (respuesta selectiva o de reactividad cruzada).
- 3) Realizar un estudio comparativo de la evolución de las características demográficas, clínicas, y métodos diagnósticos empleados en pacientes con hipersensibilidad inmediata a antibióticos betalactámicos confirmada durante el periodo comprendido entre 1960 a 2012.
- 4) Estudiar el papel de las pruebas cutáneas con bencilpenicilina en el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos, mediante el análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.
- 5) Estudiar el papel del test de activación de basófilos en el diagnóstico de pacientes con reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos, mediante el análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.
- 6) Analizar la tolerancia a una cefalosporina de diferente cadena lateral en pacientes diagnosticados de hipersensibilidad inmediata a penicilinas.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y AMBITO DE ESTUDIO

1.1 Diseño

Se realiza un análisis descriptivo de forma retrospectiva, de 231 pacientes diagnosticados de alergia a BL a lo largo de 6 años (2006-2012) en el Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM), con reacciones distribuidas desde 1960 al 2012. Así mismo se realizó un estudio comparativo de los antibióticos BL implicados en la reacción en este periodo.

De forma prospectiva en la Unidad de Alergia a Medicamentos del HRUM se seleccionaron 106 pacientes de enero a septiembre de 2014 evaluados por alergia a BL, para valorar el papel diagnóstico que aporta la BP en pruebas cutáneas y 38 pacientes con diagnóstico confirmado de alergia a BL para comprobar tolerancia a la cefalosporina cefuroxima.

Finalmente, durante los años 2014 y 2015 se seleccionaron de forma prospectiva una muestra de 35 pacientes que habían presentado reacción tras la toma de AX-CLV para estudiar el valor de las pruebas *in vivo* e *in vitro* en el diagnóstico de alergia a antibióticos BL.

1.2 Ámbito de estudio

El estudio se ha realizado mediante la selección y evaluación de pacientes en el Servicio de Alergología del HRUM y desarrollo de los estudios *in vitro* en el Laboratorio de Investigación del HRUM-IBIMA.

2. SUJETOS DE ESTUDIO

2.1 Selección de pacientes y controles

a) Pacientes

En el estudio se han incluido pacientes diagnosticados de reacción alérgica inmediata a antibióticos BL, considerando como reacciones inmediatas aquellas que aparecieron en un intervalo de tiempo inferior a 1 hora tras la administración del fármaco.

Se establecieron dos categorías clínicas: anafilaxia y urticaria/AE²¹⁸. El criterio para considerar una reacción como anafilaxia fue la existencia de una reacción alérgica sistémica de acuerdo a los criterios descritos por Muraro¹⁵⁷, y dentro de estas, se subclasificaron aquellas que fueron un choque anafiláctico con afectación cardiovascular¹⁵⁷. Se consideraron como urticaria aquellos pacientes que presentaron

manifestaciones clínicas limitadas exclusivamente a la piel y que consistían en habones asociados o no con AE.

En función del tipo de reacción los pacientes se clasificaron en varios grupos:

a) Reacción con reactividad cruzada: Aquellos pacientes en los que se confirma reacción alérgica inmediata y presenta reconocimiento en pruebas cutáneas de BP, PPL o MDM, y/o métodos *in vitro* positivos a BP o PEC positiva a BP.

b) Reacción selectiva a AX: Aquellos pacientes en los que se confirma reacción alérgica inmediata a AX y presenta buena tolerancia tras la administración de BP y reconocimiento en pruebas cutáneas y/o métodos *in vitro* o PEC positiva a AX.

c) Reacción selectiva a CLV: Aquellos pacientes en los que se confirma reacción alérgica inmediata y presenta buena tolerancia tras la administración de BP y AX y reconocimiento en pruebas cutáneas y/o métodos *in vitro* a CLV o PEC positiva a AX-CLV.

d) Reacción selectiva a cefalosporinas: Aquellos pacientes en los que se confirma reacción alérgica inmediata y presenta buena tolerancia tras la administración de BP o AX y reconocimiento en pruebas cutáneas y/o métodos *in vitro* o PEC positiva a la cefalosporina implicada.

Criterios de inclusión:

- Tener una edad superior a 14 años.
- Tener un diagnóstico de reacción alérgica inmediata a antibióticos BL.
- Acceder voluntariamente a participar en el estudio y firmar consentimiento informado, una vez este se ha explicado y resuelto las dudas surgidas al paciente.
- Tener la posibilidad de acudir a las revisiones periódicas del estudio.

Criterios de exclusión:

- Encontrarse en estado de gestación o lactancia.
- Padecer una enfermedad hematológica, inmunológica u oncológica o una patología cutánea.
- Tomar corticoides, antihistamínicos u otros agentes inmunomoduladores en el momento del estudio.

b) Controles

En el grupo control de los diferentes estudios se incluyeron individuos sanos no alérgicos, que habían tomado AX o AX-CLV con buena tolerancia. Los sujetos tenían

pruebas cutáneas negativas a determinantes mayores y menores de la BP (PPL y MDM), AX, AX-CLV y CLV y buena tolerancia a AX o AX-CLV que se comprobó en la consulta médica.

3. NORMAS ÉTICAS

Los estudios se realizaron respetando los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013), de la Asociación Médica Mundial, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y derechos humanos, y las directrices de la ICH sobre BPC CPMP/ICH/135/95.

El estudio fue aprobado por el CEI provincial de Málaga. Se obtuvo el Consentimiento Informado de todos los sujetos participantes en el estudio, así como de los padres/tutores legales de aquellos pacientes menores de 16 años. En el caso de los menores de entre 12-16 se obtuvo un asentimiento firmado, una vez que se les explicó el mismo y tuvieron la oportunidad de realizar preguntas.

Las muestras y datos clínicos fueron almacenados y custodiados con las garantías de calidad, trazabilidad y confidencialidad que exige la legislación nacional (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, RD 1716/2011, LOPD 15/1999) en el Biobanco del HRUM- IBIMA.

4. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

El protocolo diagnóstico se realizó de acuerdo con los algoritmos diagnósticos definidos por el grupo ENDA (del inglés *European Network Drug Allergy*; Red europea de alergia a fármacos)²¹⁸ protocolos similares a los utilizados por el Servicio de Alergología desde la inclusión de pacientes.

En una primera visita, se realizó a todos los pacientes una historia clínica detallada en la que se recogieron datos demográficos (edad, sexo, origen), antecedentes personales de atopia, datos clínicos (año de la última reacción, fármaco implicado, tiempo desde la toma del fármaco hasta aparición de síntomas, tipo de reacción, número de episodios y el intervalo de tiempo transcurrido entre la reacción y el estudio alergológico). Tras esto se explicó tanto de forma oral como escrita el protocolo diagnóstico a seguir y se extrajo una muestra de sangre.

En una segunda visita, se realizaron pruebas cutáneas con BP, determinantes mayores y menores de la BP (PPL y MDM), si en estas pruebas se obtenían resultados

negativos se realizaban las pruebas ID con los mismos haptenos. En los casos en los que todas las pruebas cutáneas fueron negativas se confirmó el diagnóstico mediante PEC con BP. En caso de que la PEC fuera negativa, descartamos alergia con reactividad cruzada a BL y pasamos a realizar estudio con el fármaco implicado.

En una tercera visita se realizaron pruebas intraepidérmicas con AX, AX-CLV, CLV o la cefalosporina implicada si estaba disponible, si estas eran negativas se realizaban las pruebas ID. En los casos en los que todas las pruebas cutáneas fueron negativas se confirmó el diagnóstico con PEC al fármaco implicado.

En aquellos pacientes con una historia altamente sospechosa de alergia en los que ha pasado un largo periodo de tiempo desde que tuvo la reacción hasta la realización del estudio, se citan de nuevo al mes para su reevaluación, siguiendo un esquema similar al descrito (Figura 25).

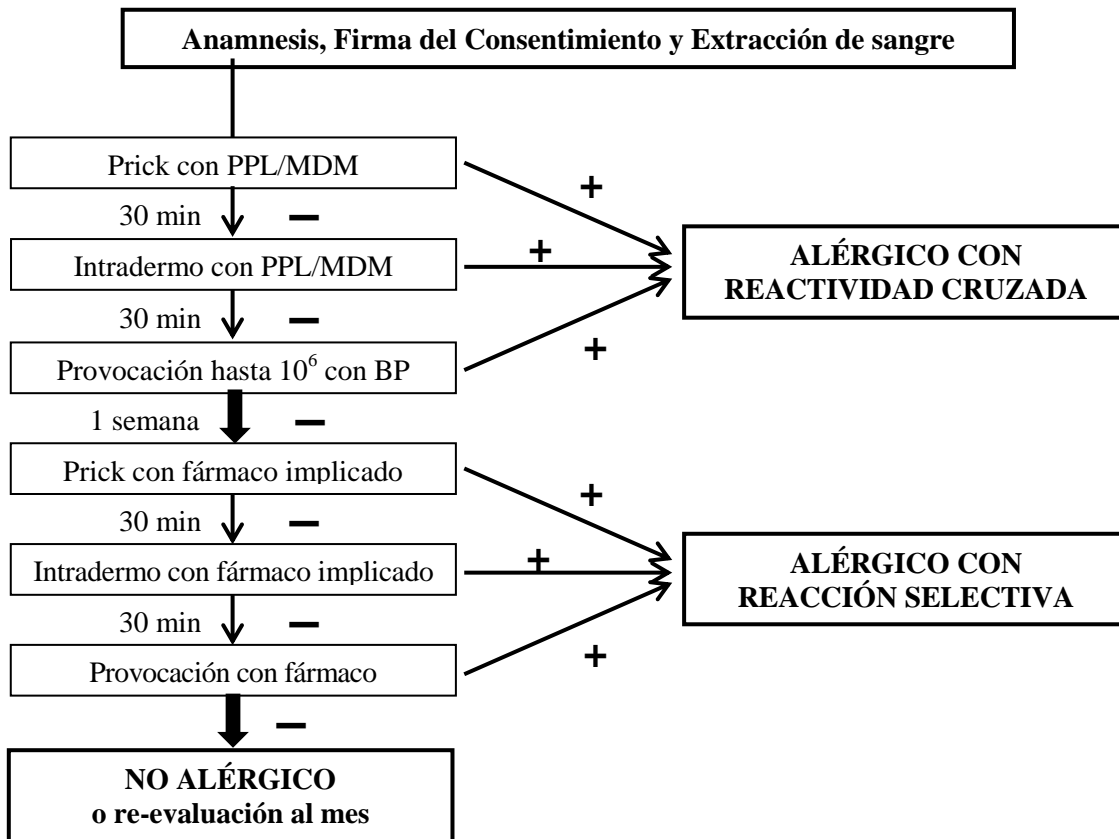


Figura 25: Algoritmo diagnóstico en alergia a BL.

4.1 Pruebas *in vivo*

Estas pruebas incluyen la realización de pruebas cutáneas intraepidérmicas y si procede ID y PEC. Así mismo se realizan pruebas cutáneas a aeroalérgenos para confirmar atopia.

4.1.1 Pruebas cutáneas

Material:

- Reactivos de haptenos BPO-PPL y MDM (Laboratorios Diater, Madrid, España), BP (Normon, Madrid, España), AX (GSK, Madrid, España), cefalosporinas, AX-CLV (GSK, Madrid, España), clavulánico (Laboratorios Diater, Madrid, España)
- Reactivos de aeroalérgenos más prevalentes en nuestro medio (D. pteronyssinus, L. destructor, Cupressus, Olea, Platanus, Phleum, Lolium, Parietaria, Artemisia, Chenopodium, Salsola, epitelio de perro, epitelio de gato, Alternaria y Aspergillus) (Laboratorio ALK-abelló, Madrid, España)
- Control positivo: Histamina (Laboratorio Leti, Madrid, España)
- Control negativo: suero fisiológico (B. Braun Medical S.A. Rubí, Barcelona, España)
- Lancetas para prick-test (Laboratorio Leti)
- Agujas hipodérmicas (0,50x16mm; 25G x5/8”) (B. Braun Medical S.A)
- Jeringas 1ml



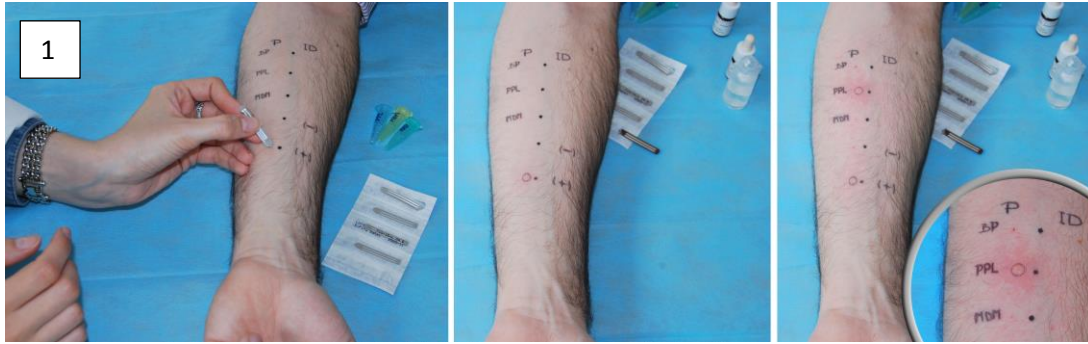
Imagen 10: Material para pruebas cutáneas

Procedimiento:

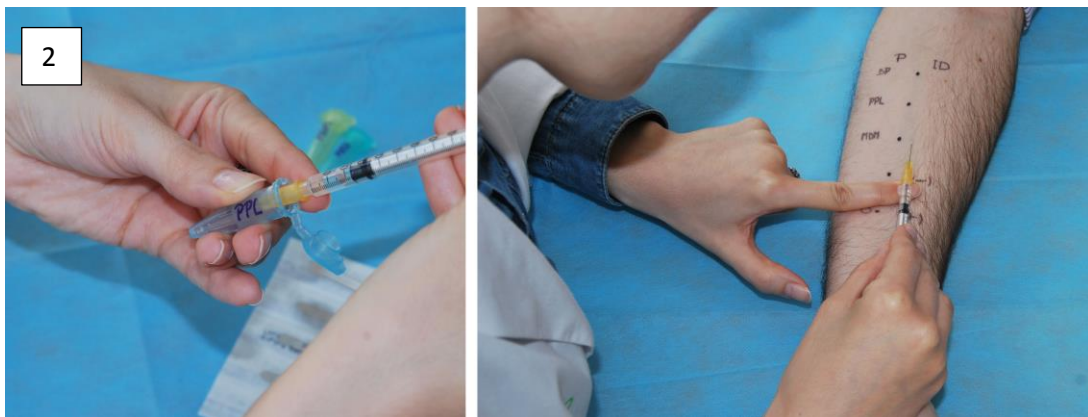
Las pruebas cutáneas se realizaron siguiendo los procedimientos generales descritos por el grupo ENDA^{86, 218, 220} que ya se realizaban de forma similar en nuestra unidad. Para su realización, se usaron como haptenos los determinantes mayores (BPO-PLL) y menores (MDM) de BP, AX, AX-CLV hasta 2010 y a partir de entonces CLV

y cefalosporinas según el fármaco implicado, los controles positivos y negativos fueron histamina y control negativo con glicerina (Laboratorio Leti) para prick y suero fisiológico (Braun) para control negativo de ID.

1. En primer lugar, se realizaron las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) mediante la aplicación de una gota de la solución del hapteno sobre la piel de la cara volar del antebrazo y el posterior pinchazo con una lanceta.



2. Cuando el resultado fue negativo se realizaron las pruebas ID, para las que se inyectaban 0,02 - 0,05 ml de la solución del hapteno en el antebrazo, formándose una pápula de 3mm de la que se marcaba su diámetro inicial.



En la tabla 10 se recogen los haptenos y las concentraciones que se emplearon en las pruebas intraepidérmicas e ID. Siempre se comenzó con la dosis más baja indicada y si los resultados eran negativos se repetía la prueba con una concentración superior. En el caso de pacientes que habían tenido una reacción grave o que presentaban un riesgo especial, las pruebas cutáneas se realizaron en primer lugar con una dilución 1/1000 de la dosis máxima recomendada y se aumentó la concentración de forma gradual hasta obtener una respuesta positiva o alcanzar la concentración máxima recomendada.

Reactivos Pruebas Cutáneas		Concentración
Determinantes clásicos	BPO-PPL (Diater)	5×10^{-5} y 5×10^{-4} mM
	MDM (Diater)	2×10^{-2} y 2×10 mM
	BP (Penibiot® vía intravenosa-intramuscular, Normon)	100 y 10.000 UI/ml
	AX (Clamoxyl® intramuscular, Glaxo Smithkline)	2 y 20 mg/ml
Nuevos determinantes	AX (Diater)	1; 5 y 10 mg/ml
	CLV (Diater)	

Tabla 10: Reactivos y concentraciones empleadas en las pruebas cutáneas. La concentración máxima indicada coincide con la concentración máxima recomendada para cada uno de los haptenos.

Criterios de Evaluación:

La lectura de las pruebas se realizó a los 15-20 minutos. Los criterios de positividad fueron en el caso de las pruebas intraepidérmicas la aparición de una pápula de un diámetro mayor de 3 mm acompañada de eritema, con una respuesta negativa al control salino²²⁰; en las pruebas ID se marcó el área de la pápula al inicio de la prueba y 20 minutos después, considerándose positivo un incremento en el diámetro medio de al menos 3 mm y tener asociado eritema²²⁰. Se hizo una lectura tardía en aquellos casos en los que se desconocía la cronología de la reacción o en los que existían dudas sobre si se trataba de una reacción no inmediata.

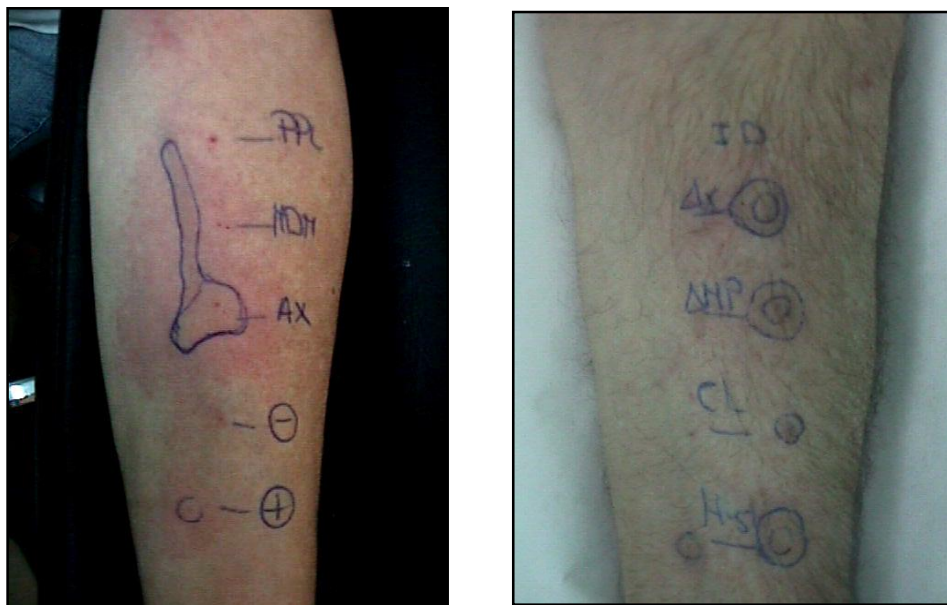


Imagen 11: Pruebas cutáneas realizadas para el diagnóstico de las reacciones alérgicas inmediatas a antibióticos BLs.

4.1.2 Prueba de Exposición Controlada de fármaco

Material:

- Cápsulas vacías para simple ciego.
- Placebo: Cápsulas rellenas con el antiácido almagato en polvo.
- Dosis crecientes de los fármacos a probar preparados en farmacia del hospital.
- Banda elástica.
- Algodón.
- Solución hidroalcohólica.
- Vía venosa periférica, abbocath
- Apósito transparente de fijación.

Procedimiento:

Se realizaron PEC de fármaco a simple ciego con placebo, bajo estricta vigilancia del personal sanitario y con acceso a una sala de emergencias. La prueba consistió en la administración de dosis crecientes del fármaco a intervalos regulares de tiempo de 45-60 minutos hasta alcanzar la dosis terapéutica habitual^{86, 218} (Tabla 11). Sólo se realizó en los pacientes que presentaron pruebas cutáneas y estudio *in vitro* negativos y que no presentaban ningún FR.

Reactivo	Concentración	Tiempo(min)
BP (Normon)	10 ³ ; 10 ⁴ ; 10 ⁵ Y 5 x 10 ⁵ UI/ml (dosis acumulada 6 x 10 ⁵ UI/ml)	45-60
AX (Glaxo SmithKline)	5; 50; 100; 150 y 200 mg (dosis acumulada 500 mg)	45-60
AX-CLV (Combino-Pharm)	5; 50; 100; 150 y 200 mg (dosis acumulada 500 mg)	45-60

Tabla 11: Reactivos y concentraciones empleadas en la prueba de exposición controlada de fármaco⁸⁶.

El procedimiento a seguir fue el siguiente:

1. Tras realizar las pruebas cutáneas con BP, PPL y MDM, si los resultados eran negativos se procedía a la administración parenteral de BP a intervalos regulares de tiempo (45-60 minutos) y dosis crecientes. (Tabla 11)

2. En una visita posterior, si la PEC con BP y las pruebas cutáneas con AX también eran negativas, se administraba por vía oral AX a dosis crecientes e intervalos regulares de tiempo, en el caso del estudio de las reacciones alérgicas inmediatas producidas por AX-CLV también se administró por vía oral AX-CLV y en el caso del

estudio de reacciones alérgicas inmediatas producidas por cefalosporinas, se administró por vía oral o iv según dosificación disponible, la cefalosporina implicada (Tabla 11).

Criterios de Evaluación:

Se consideró positivo cuando el paciente presentó aparición de habones y/o prurito generalizado, disnea, sibilantes, hipotensión, náuseas o vómitos.

4.2 Pruebas *in vitro*

4.2.1 Obtención y procesamiento de sangre periférica

Las muestras sanguíneas utilizadas en el estudio se obtuvieron por venopunción.

Material:

- Tubos con gelatina, y tubos con heparina.
- Solución hidroalcohólica.
- Algodón.
- Jeringas de extracción.
- Cámaras de vacío.
- Camilla.
- Banda elástica.

Equipamiento:

- Centrífuga Megafuge 1.0R (Heraeus Instruments, Kendro laboratories)

Procedimiento:

Las muestras se recogieron en tubo con gelatina, manteniéndolas a temperatura ambiente y procesándolas durante la hora siguiente a la extracción mediante centrifugación durante 5 minutos a 2000 g. Una vez obtenido el suero, éste se congeló inmediatamente para su conservación a -20°C.

Las muestras para el TAB se obtuvieron en tubos con heparina lítica y procesaron según metodología referida en punto 4.2.3.

4.2.2 Cuantificación de IgE específica mediante fluoroenzimoinmunoensayo en suero (Ensayo UniCAP, Thermofisher).

Material:

- IgE específica UniCAP.
- Conjugado IgE específica UniCAP.

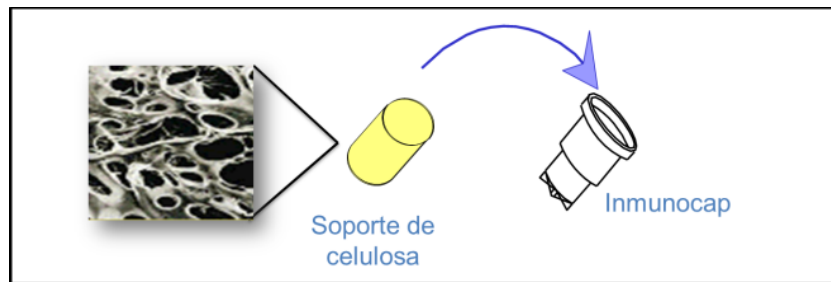
- Calibradores IgE específica UniCAP.
- Curva control IgE específica UniCAP.
- Sistema de revelado UniCAP.
- Solución de lavado (UniCAP/Pharmacia CAP system).
- Calibrador del fluorímetro (UniCAP FluoroC).

Equipamiento:

- Equipo UniCAP 100 (Thermofisher).

Procedimiento:

Para medir los niveles de IgE específica circulante en las muestras de suero, se utiliza el ensayo UniCAP siguiendo las indicaciones del fabricante. Este ensayo se realizó con el aparato UniCAP 100. El método consiste en un fluoroenzimoinmunoensayo en fase sólida donde un primer anticuerpo frente a la fracción constante (Fc) de la IgE está covalentemente unido a un soporte polimérico de celulosa activado, denominado inmunoCAP.

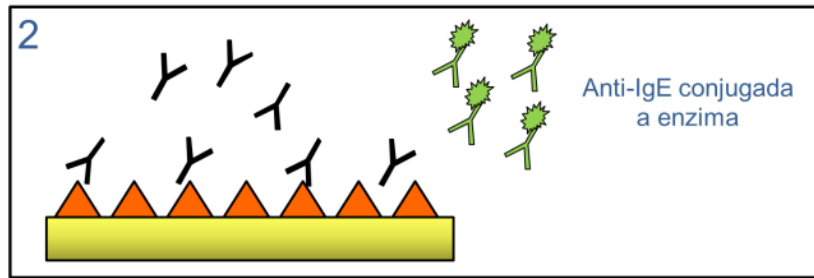


Los fármacos estudiados en suero fueron BPO y AXO.

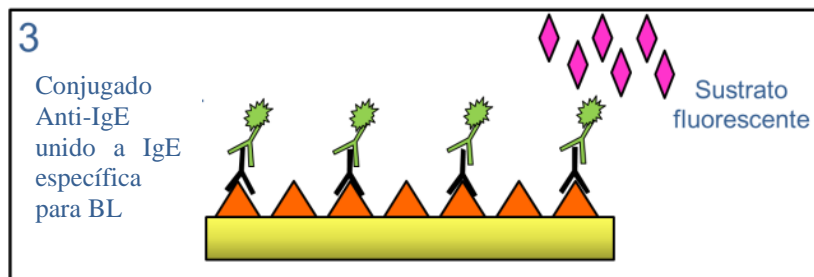
1. Los InmunoCAP se incuban con el suero, la IgE específica al alérgeno presente en el mismo se une a su antígeno específico y se forma un primer complejo.



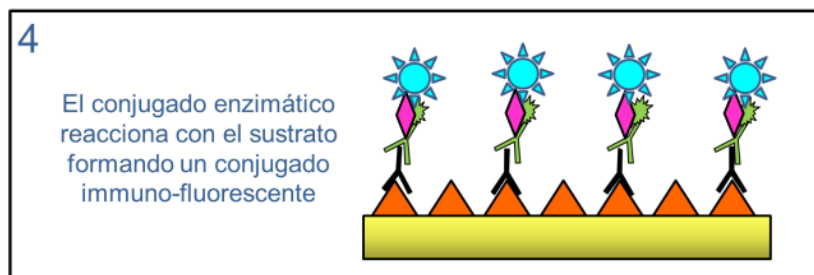
2. Después de un primer lavado, la IgE no específica es eliminada, añadimos un anticuerpo anti-IgE marcado con una enzima formando un complejo. Después de la incubación, el enzima anti-IgE no unido es eliminado mediante otro lavado.



3. El complejo final es posteriormente incubado con la solución de desarrollo que contiene el sustrato de la β -galactosidasa.



4. Después de parar la reacción se mide la fluorescencia del eluido.



Criterios de evaluación:

Medidas altas en la respuesta corresponden a valores altos de IgE específica en el suero. Para evaluar los resultados, las unidades de respuesta se transforman en concentraciones kU/L utilizando la curva de calibración. Se consideraron positivos los resultados > 0.1 kU/L (Tabla 12).

IgE específica (kU/L)	Clase
< 0.1	0
0.1 - 0.70	1
0.70 - 3.5	2
3.5 - 15	3
15 - 50	4
50 - 100	5
> 100	6

Tabla 12: Clasificación según la concentración de IgE específica.

4.2.3 Test de activación de basófilos

Con este test se determina la presencia de IgE específica a los diferentes BL unida a la superficie de los basófilos. En este test, tras la incubación de las células con los alérgenos, se determina la activación de los basófilos mediante el aumento de la expresión de CD63, en caso de producirse la degranulación (Figura 26).

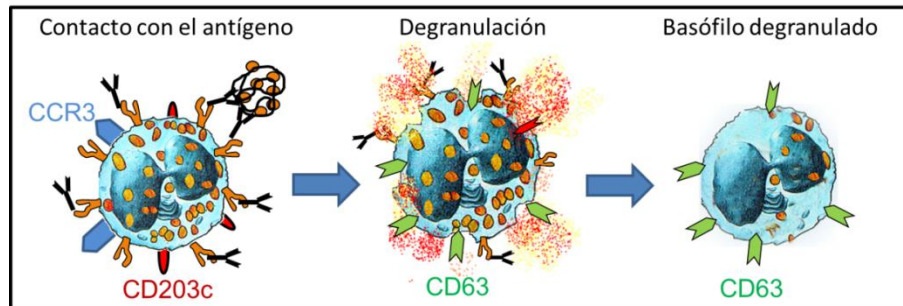


Figura 26: Fundamentos del test de activación de basófilos.

Material:

- Tubos poliestireno de 5 mL (BD Falcon TM; Becton Dickinson Erembodegem-Dorp 86, Erembodegem, Belgium).
- Solución de Estimulación complementada con rhIL3 (R&D system, Minneapolis MN, EEUU).
- Solución de Lisis: BD FACS Lysing solution (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).
- Solución de lavado: Tampón fosfato salino (PBS 1X)–Tween 20 al 0.1% (p/v).
- Control positivo de mecanismo no IgE mediado: fMLP (chemotactic peptide N-Formyl-Met- Leu-Phe) (Orpegen Pharma, fMLP stock Solution).
- Control positivo de mecanismo IgE mediado: Anti human IgE (BD Pharmigen).
- Anticuerpo monoclonal Anti-Human CCR3-APC (APC=allophycocyanina) (Biolegend).
- Anticuerpo monoclonal Anti-Human CD203c-PE (PE=ficoeritrina) (Biolegend).
- Anticuerpo monoclonal CD63-FITC (FITC=fluoresceína) (Biolegend).
- BPO, AX, AX-CLV, CLV

Equipamiento:

- Citómetro de Flujo, FACScalibur (Becton Dickinson Biosciences, San Jose, CA, EEUU).

- Baño de agua para incubación a 37°C (P-Selecta Unitronic-OR).
- Centrifuga.
- Refrigerador.
- Cámara oscura.

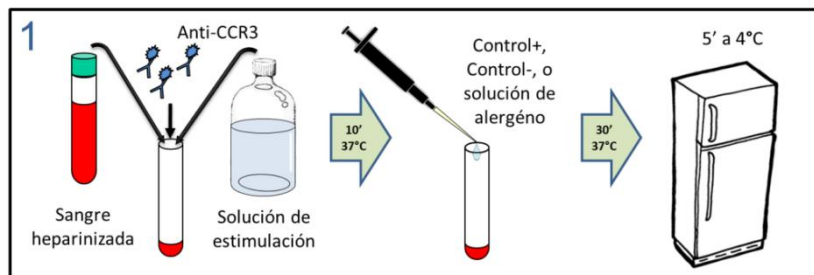
Procedimiento:

El TAB se realizó siguiendo protocolos ya descritos²³⁸ introduciendo algunas modificaciones. Se realizó con muestras de sangre completa de pacientes y controles, y la concentración final de los diferentes haptenos se seleccionó a partir de curvas dosis-respuesta y estudios de citotoxicidad (Tabla 13).

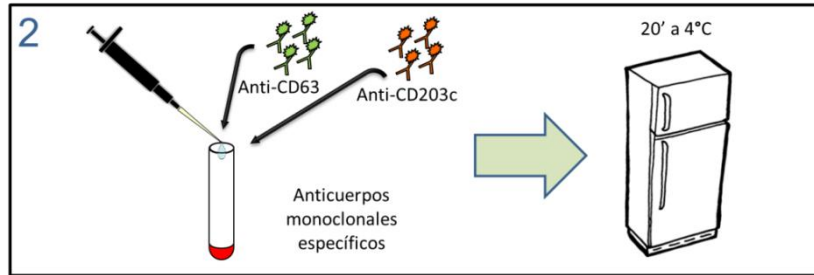
Hapteno	Concentración
BP (Penibiot® vía intravenosa-intramuscular, Normon)	0,2; 0,4; 2 y 4 mg/ml
AX (Clamoxyl® intramuscular, Glaxo SmithKline)	0,05; 0,25; 1,25 y 2,5 mg/ml
AX-CLV (Combino-Pharm)	0,05/0,01; 0,25/0,05; 1,25/0,25 y 2,5/0,5 mg/ml
CLV (Vetranal™, Fluka, Sigma-Aldrich)	0,05; 0,25; 1,25 y 2,5 mg/ml

Tabla 13: Haptenos y concentraciones empleadas en el TAB.

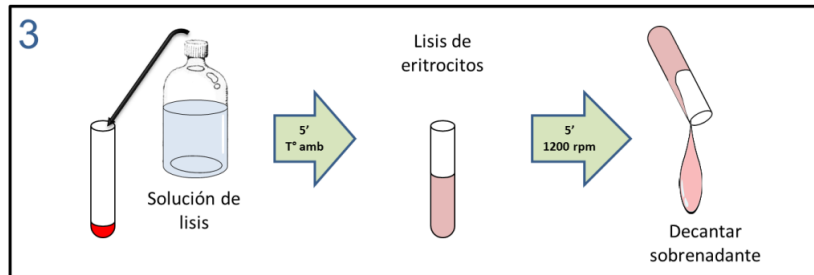
1. Degranulación: Se añadieron 100 µl de sangre heparinizada y 20 µl de solución de estimulación + 1.5µl de anticuerpo anti-CCR3-APC por muestra que se incubaron durante 10 minutos en agitación a 37°C en un baño de agua. Tras esto, se añadieron 100µl de solución de lavado al tubo de control negativo, 100 µl de anti IgE humana o fmlp a los tubos de control positivo y 100 µl del fármaco a las diferentes concentraciones. Las muestras fueron incubadas durante 30 minutos a 37°C en agitación. La degranulación se detuvo mediante la incubación de las muestras a 4°C durante 5 minutos.



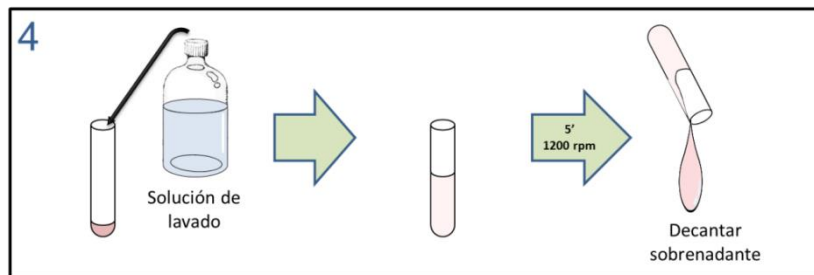
2. Marcaje: las células fueron marcadas con 1.5 µl de anticuerpo monoclonal anti-CD203c PE y CD63 FITC para caracterizar los basófilos y su activación respectivamente durante 20 minutos a 4°C en oscuridad.



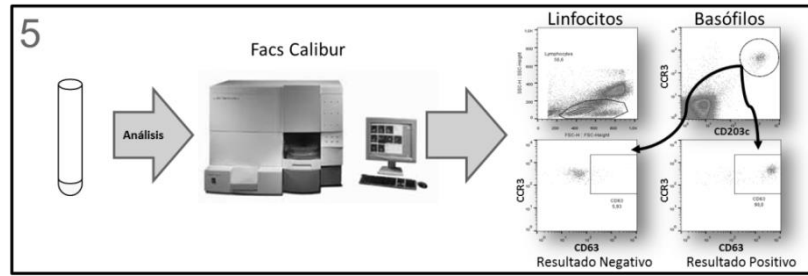
3. Lisis: se lisaron los glóbulos rojos añadiendo 2 ml de solución de lisis e incubando 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se centrifugaron las muestras durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.



4. Lavado: Las muestras se lavaron con 3 ml de solución de lavado, se centrifugaron durante 5 minutos a 1200 rpm y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.



5. Análisis: Tras los lavados, las células fueron analizadas en un citómetro de flujo FACSCalibur (BD Bioscience), obteniéndose al menos 500 basófilos por muestra. Los resultados se analizaron mediante el programa CellQuest (BD Bioscience). Los basófilos fueron seleccionados como aquellas células CCR3+CD203c+ dentro de la nube de linfocitos. La activación se determinó mediante la expresión del marcador CD63.



Criterios de Evaluación:

Los resultados fueron considerados positivos cuando el índice de estimulación (IE), calculado como el ratio entre el porcentaje de basófilos degranulados con el fármaco y el control negativo, fue superior a 2, en al menos una de las concentraciones de fármaco testadas.

5. VARIABLES Y ANALISIS ESTADÍSTICO

5.1 Variables:

a) Variable principal: En el apartado 2 se realiza comparación entre grupos diagnósticos. En el apartado 3 se realiza la comparación en función del año en que tuvo lugar la última reacción. En el apartado 4 la variable principal es el valor de las pruebas cutáneas con BP, en el apartado 5 el valor del TAB y en el apartado 6 la tolerancia a cefuroxima.

b) Variables secundarias: Género, edad, antecedentes personales de atopia, año última reacción, fármaco implicado, tiempo desde la toma del fármaco hasta la aparición de los síntomas, número de episodios, reacción, pruebas cutáneas (Intraepidérmica e ID), pruebas *in vitro* (IgE BP, IgE AX, TAB BP, TAB AX, TAB CLV) y PEC (BP, AX, AX-CLV, Cefalosporina).

5.2 Análisis estadístico

Se ha utilizado el programa estadístico IBM SPSS 20.0. Se han introducido los datos en la correspondiente base de datos y para su tratamiento estadístico se han aplicado dentro del módulo analizar los procedimientos frecuencias para obtener las correspondientes tablas de frecuencias y porcentajes de cada una de las variables analizadas, así como los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar...) de las variables cuantitativas y en caso de estas no ser normales se dan como medidas descriptivas la mediana y el rango intercuartil (P75-P25).

Para comprobar el supuesto de normalidad se han calculado los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk . En caso de no normalidad se emplearán las pruebas no paramétricas.

A continuación, para realizar los cruces entre variables se ha utilizado el procedimiento de tablas de contingencia, en aquellas que son categóricas o categorizadas obteniendo las frecuencias observadas en cada cruce, las esperadas bajo la hipótesis de independencia, sus correspondientes porcentajes así como los residuos corregidos. Se ha utilizado el test X^2 o el test exacto de Fisher según se cumplan o no las condiciones de validez. Para las cuantitativas se ha empleado la T Student o Welch para dos grupos o bien el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de no normalidad. Para comparar varios grupos se ha utilizado el test de ANOVA con sus correspondientes comparaciones múltiples por el método de Bonferroni al ser los tamaños muestrales diferentes en caso de significación del ANOVA. En caso de no normalidad se ha empleado el test de Kruskal-Wallis seguido de sus comparaciones múltiples.

Además con este procedimiento se han construido las tablas para comparar el patrón oro con cada uno de las pruebas diagnósticas aplicadas así como los cruces entre estas pruebas obteniendo los valores de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos, así como los valores predictivos positivo y negativo con su correspondiente intervalo de confianza al 95%, que nos ayudan a estudiar la validez de cada prueba para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia. Estos mismos valores (sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y valores predictivos) se han calculado tras aplicar los test diagnósticos en paralelo.

Dentro del procedimiento de tablas de contingencia, se proporciona el índice de concordancia Kappa entre dos test determinados que se ha aplicado para estudiar la concordancia entre pruebas *in vivo* e *in vitro*.

V.RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A BL.

En este trabajo se han analizado retrospectivamente las historias clínicas de 231 pacientes diagnosticados de alergia inmediata a antibióticos BL entre los años 2006-2012 y que habían presentado la reacción alérgica entre los años 1960 y 2012.

1.1 Características demográficas y clínicas

Se reclutaron un total de 231 pacientes en el HRUM obteniendo un diagnóstico concluyente en 209 pacientes (90.5%). Las características clínicas de este grupo de pacientes se muestran en la tabla 14.

La edad de los pacientes fue de 14 a 91 años, con una edad media de 45.08 años y una desviación estándar (DE) de 13.82 años. De ellos 130 eran mujeres (56.3%) y 101 hombres (43.7%). El tiempo medio en meses desde la reacción hasta el inicio del estudio fue de 41.43 meses con una DE de 87.56 meses, siendo el tiempo mínimo para estudio menor de un mes y el máximo de 560 meses (mediana=9 meses; P25=3; P75=24).

El número medio de reacciones previas al diagnóstico fue de 1.29, habiendo presentado 181 pacientes (78.4%) un único episodio, 39 (16.9%) 2 episodios, 9 (3.9%) tres episodios y 2 (0.4%) 4 y 7 episodios respectivamente (Gráfico 1). Según el tipo de reacción, es importante destacar que hasta un 30% de los pacientes que habían sufrido choque anafiláctico presentaron hasta dos episodios.

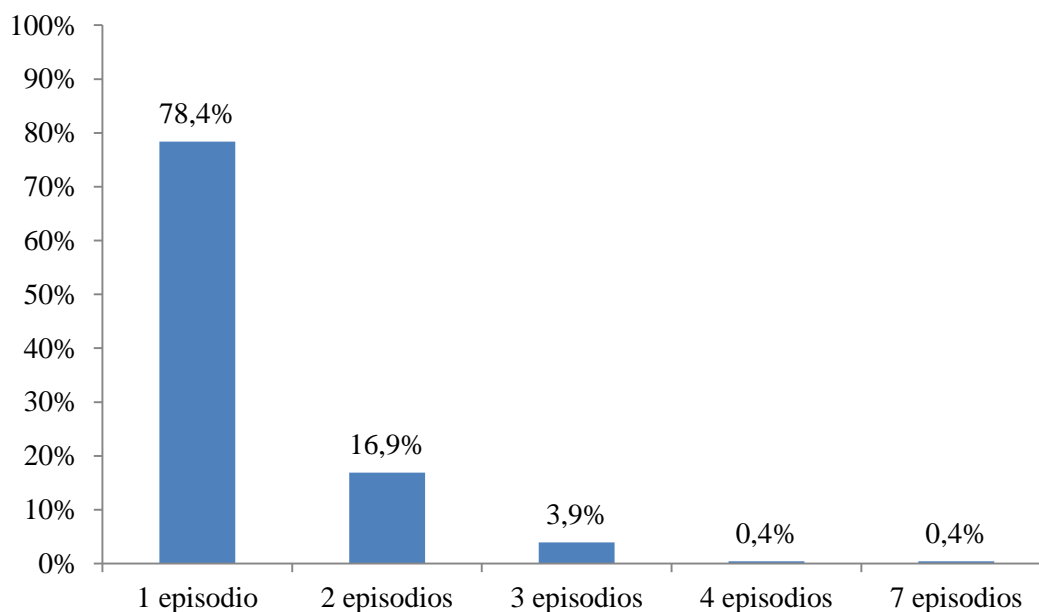


Gráfico 1: Número de reacciones hasta el diagnóstico

El fármaco implicado en la reacción fue AX en 120 casos (51.9%), seguido de AX-CLV en 75 (32.5%), BP en 16 (6.9%), cefuroxima en 7 (3%), cefazolina en 3 (1.3%), AMP y cefaclor con dos casos cada una, que representó el 0.9 % respectivamente y cefepime, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, cloxacilina y piperacilina-tazobactam con 1 caso cada una (0.4% respectivamente)(Gráfico 2). Lo más frecuente fue que solo hubiera un fármaco implicado en la reacción, lo que ocurrió en 213 pacientes (92.2%), encontrando 2 fármacos implicados en 18 pacientes (7.8%).

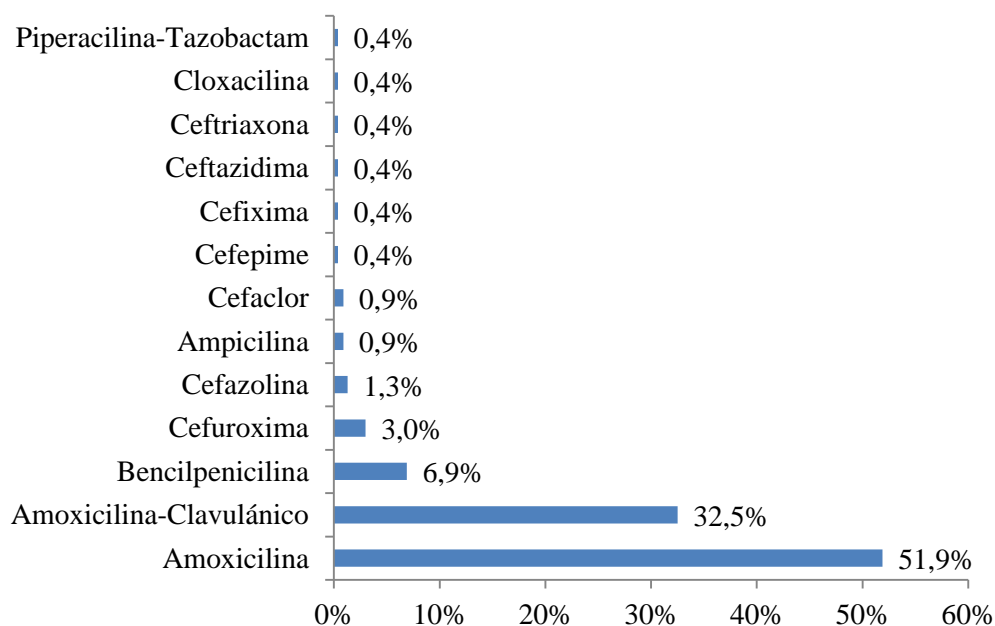


Gráfico 2: Fármacos implicados en las reacciones con BL.

El intervalo de tiempo medio entre la toma del fármaco y desarrollo de la reacción fue de 22.48 minutos con una DE de ± 16.68 minutos. Con respecto al tipo de reacción la más frecuente fue la anafilaxia que se detectó en 109 pacientes (47.2%), seguido de urticaria/AE en 89 (38.5%) y por último el choque anafiláctico en 33 (14.3%).

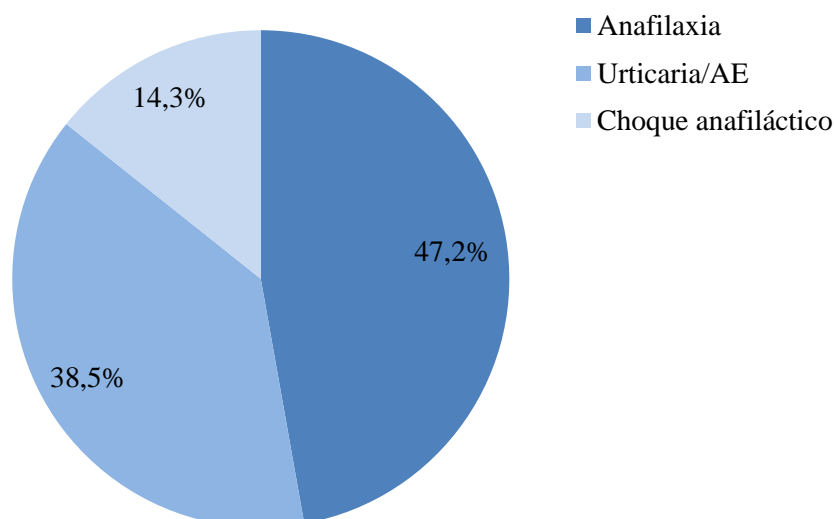


Gráfico 3: Tipo de reacción

En estos pacientes además se había analizado la existencia de atopía, para lo cual se realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con los aeroalérgenos más prevalentes en nuestro medio y determinación de IgE total. Las pruebas a aeroalérgenos se realizaron en 78 pacientes (33.8%) que referían síntomas de rinitis y/o asma, de los cuales 27 (11.7%) tuvieron pruebas intraepidérmicas positivas al menos a uno de los aeroalérgenos y 51 pacientes (22.1%) negativas. La IgE total en sangre periférica se midió en todos los pacientes presentando una media de 168.90 UI/ml y una DE de 326.91 UI/ml (mediana=61; P25=15; P75=180) con un valor máximo de 3070 UI/ml.

Por género, las mujeres tenían una edad media de 44.77 años y DE de 14.62 años, mientras que los hombres presentaron una edad media de 45.49 años con una DE de 12.76 años, siendo la máxima de 91 años para las mujeres y de 72 años para los hombres. Estos tuvieron un mayor porcentaje de choque anafiláctico con un 16.8% respecto al 12.3% en mujeres. En las mujeres el tiempo medio para el estudio fue de 46.19 meses y la DE de 94.67 meses (mediana=9.5; P25=3; P75=35.25), mientras que para los hombres el tiempo fue menor con una media de 35.3 meses y DE de 77.49 (mediana=8; P25=2; P75=24). Ocurrieron un mayor número de episodios de reacción alérgica en mujeres (1.38) que en hombres (1.17).

		Total o Media +/- DE	Mujeres (n=130)	Hombres (n=101)
Edad media (años)		45.08 +/- 13.82 Min 14 Max 91	44.77 +/- 14.62 Min 14 Max 91	45.49 +/- 12.76 Min 17 Max 72
Atopia	Si	27 (11.7%)	14 (10.8%)	13 (12.9%)
	No	51 (22.1%)	27 (20.8%)	24 (23.8%)
	No investigada	153 (66.2%)	89 (68.5%)	64 (63.4%)
Reacción	Urticaria/AE	89 (38.5%)	52 (40%)	37 (36.6%)
	Anafilaxia	109 (47.2%)	62 (47.7%)	47 (46.5%)
	Choque Anafiláctico	33 (14.3%)	16 (12.3%)	17 (16.8%)
Nº Episodios	Media	1.29	1.38	1.17
	1	181 (78.4%)	95 (73.1%)	86 (85.1%)
	2	39 (16.9%)	26 (20%)	13 (12.9%)
	3	9 (3.9%)	7 (5.4%)	2 (2%)
	4	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	7	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
Nº Fármacos implicados	1	213 (92.2%)	117 (90%)	96 (95%)
	2	18 (7.8%)	13 (10%)	5 (5%)
Tiempo hasta Reacción (minutos)		22.48 +/- 16.68	23.08 +/- 17.05	21.73 +/- 16.26
Tiempo hasta Estudio (meses)		41.43 +/- 87.56	46.19 +/- 94.67	35.3 +/- 77.49
Fármaco responsable	Ampicilina	2 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (1%)
	Amoxicilina	120 (51.9%)	58 (44.6%)	61 (60.4%)
	Amoxicilina-Clavulánico	75 (32.5%)	46 (35.4%)	30 (29.7%)
	Cefaclor	2 (0.9%)	2 (1.5%)	-
	Cefazolina	3 (1.3%)	2 (1.5%)	1 (1%)
	Cefepime	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	Cefixima	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	Ceftazidima	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	Ceftriaxona	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	Cefuroxima	7 (3%)	5 (3.8%)	2 (2%)
	Cloxacilina	1 (0.4%)	1 (0.8%)	-
	Penicilina G o BP	16 (6.9%)	11 (8.5%)	5 (5%)
	Piperacilina-Tazobactam	1 (0.4%)	-	1 (1%)

Tabla 14: Características demográficas y clínicas de los pacientes

1.2 Estudio alergológico y diagnóstico.

De los 231 casos estudiados, se diagnosticaron 68 pacientes con RC (29.4%), 103 con alergia selectiva a AX (44.6%), 23 con alergia selectiva a CLV (10%), y 11 con alergia selectiva a cefalosporinas (4.7%), (6 a cefuroxima (2.6%), 2 a cefazolina (0.9%), 1 a ceftazidima (0.4%), 1 a cefaclor (0.4%) y 1 a cefixima (0.4%)). Además se diagnosticó un paciente (0.4%) con alergia selectiva a cloxacilina, uno (0.4%) a piperacilina-tazobactam, y 24 (10.4%) tuvieron un diagnóstico de reacción alérgica inmediata a BL, aunque no se pudo concluir que tipo de reacción (selectiva o con reactividad cruzada) presentaron (Gráfico 4).

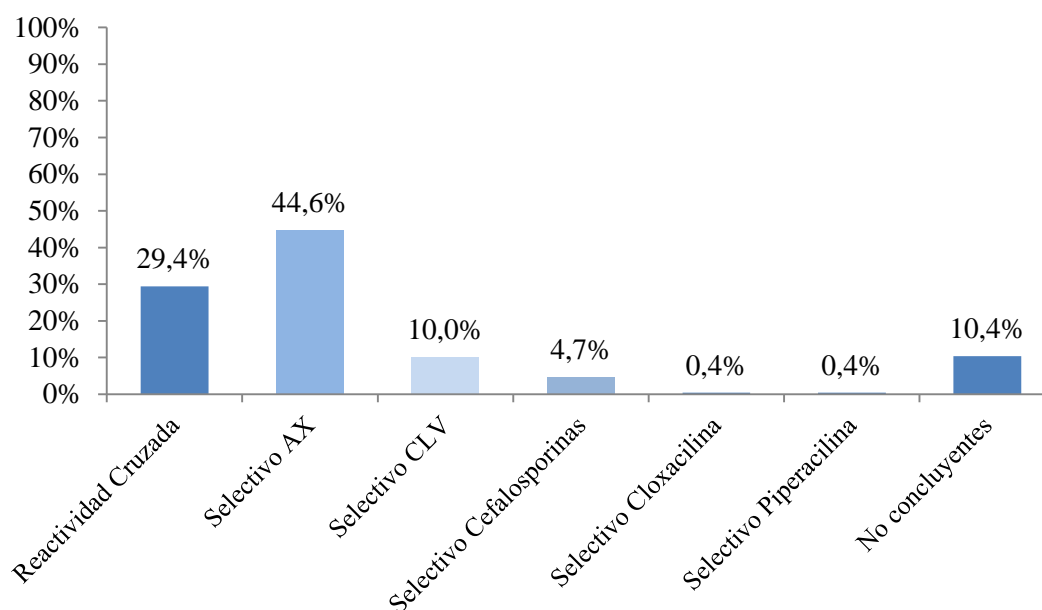


Gráfico 4: Clasificación diagnóstica

El diagnóstico fue realizado mediante pruebas cutáneas en 154 pacientes (BP=32; PPL=15; MDM=14; AX=66; CLV=9; AX-CLV=5; cefuroxima=6; cefazolina=2; piperacilina-tazobactam=1). De ellos 4 presentaron pruebas negativas inicialmente y positivas en la revaluación al mes, lo cual indica una negativización y posterior positivización. Además, 3 pacientes presentaron síntomas sistémicos con la realización de pruebas cutáneas, en 2 casos con pruebas cutáneas con CLV y en 1 caso con AX.

Mediante la determinación de IgE específica se confirmaron 65 pacientes (BPO-PLL=44; AXO-PLL=21) y por PEC 41 pacientes (BP=4; AX=26; AX-CLV=5; cefuroxima=1; cloxacilina=1; piperacilina-tazobactam=1; ceftazidima=1; cefaclor=1 y cefixima=1).

Es de destacar que la confirmación diagnóstica se realizó en 122 pacientes (58.9%) por pruebas cutáneas, en 47 pacientes (22.7%) por determinación de IgE específica y en 38 pacientes (18.4%) por PEC.

Características	Reactividad Cruzada	Selectivos
N	68	139
Mujer/Hombre	37/31	79/60
Diagnóstico por P. Cutáneas	36 (52.9%)	86 (61.8%)
Diagnóstico por IgE específica	31 (45.6%)	16 (11.5%)
Diagnóstico por PEC	1 (1.5%)	37 (26.6%)

Tabla 15: Características diagnósticas por grupos

A continuación analizaremos las características clínicas y resultados del estudio alergológico en función del diagnóstico final.

1.2.1 Reacción inmediata por reactividad cruzada

Como se ha detallado anteriormente se diagnosticaron un total de 68 pacientes con reacción inmediata con RC de los cuales 37 (54.4%) eran mujeres y 31 (45.6%) hombres.

En estos pacientes, existieron diferentes fármacos responsables de desencadenar la reacción, que finalmente motivó la retirada del grupo completo de BL. Los más frecuentes fueron AX en 34 casos (50%), AXO-CLV en 14 casos (20.6%) y BP en 16 casos (23.5%) como se refleja en el gráfico 5.

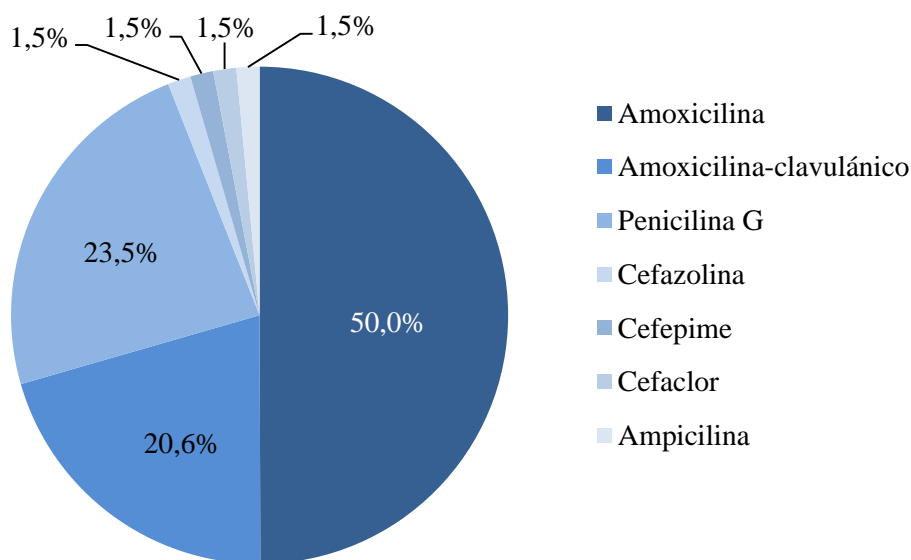


Gráfico 5: Fármacos implicados en alérgicos a BL

Con respecto a los resultados de las diferentes pruebas alergológicas obtuvimos los siguientes resultados:

a) Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas a BP en 60 pacientes (88.3%) en los que se obtuvo un resultado positivo en 18 pacientes (26.5%) y negativo en 42 pacientes (61.8%). No se realizó en 8 pacientes (11.8%). El determinante mayor de penicilina PPL se probó en 56 pacientes (82.4%) con resultado positivo en 6 pacientes (8.8%) y resultado negativo en 50 pacientes (73.5%). También se probó la mezcla de determinantes menores MDM en 56 pacientes (82.4%), obteniéndose un resultado

positivo en 12 pacientes (17.6%) y negativo en 44 pacientes (64.7%), mientras que no se realizó para ninguno de los determinantes en 12 pacientes (17.6%). (Gráfico 6).

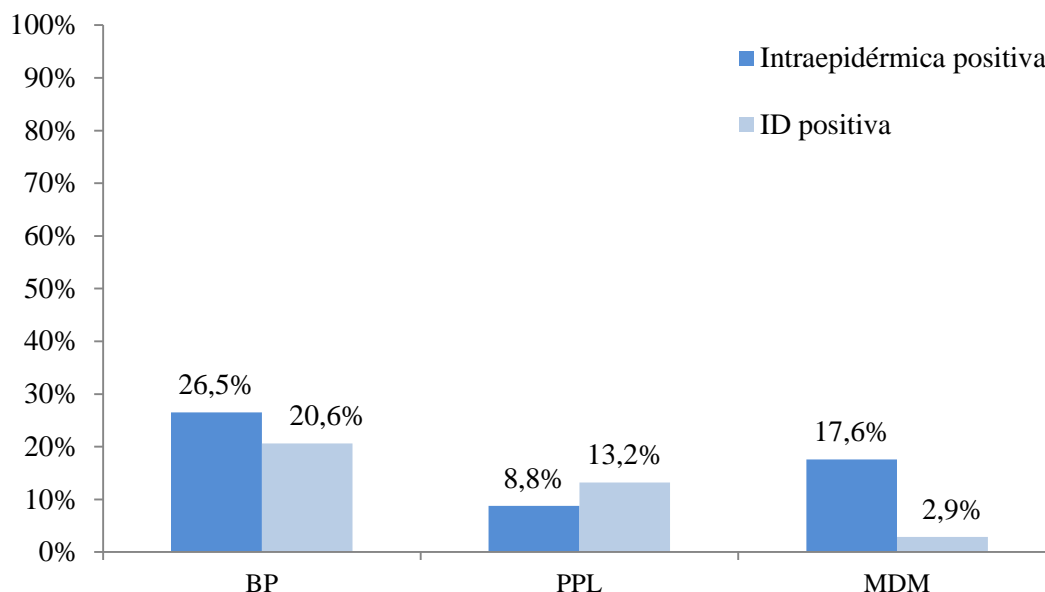


Gráfico 6: Resultados pruebas cutáneas en alérgicos a BL

Se realizaron ID a BP en 37 pacientes (54.4%) en los que se obtuvo un resultado positivo en 14 pacientes (20.6%) y negativo en 23 pacientes (33.8%) no realizándose la prueba en 31 de ellos (45.6%). Además se probó PPL en 35 pacientes (51.5%) con resultado positivo en 9 pacientes (13.2%) y negativo en 26 pacientes (38.2%), no realizándose en 33 pacientes (48.5%). También se probó MDM en 34 pacientes (50%), obteniéndose un resultado positivo en 2 pacientes (2.9%) y negativo en 32 (47.1%), no realizándose en 34 (50%) (Gráfico 6). En un paciente se realizaron ID a pesar de resultado positivo en pruebas intraepidérmicas, con resultado positivo con los tres determinantes antigénicos.

Al mes del estudio inicial, en un subgrupo de 12 pacientes con pruebas negativas y alta sospecha de reacción inmediata a BL se repitió la ID con BP, PPL y MDM obteniendo un resultado positivo en 4 pacientes (5.9%) y negativo en 8 (11.8%). Tras completar todo el estudio 36 pacientes se diagnosticaron por pruebas cutáneas (52.9%).

Se realizó prueba intraepidérmica con AX en 17 pacientes (25%) con resultado positivo en 5 (7.4%) y negativo en 12 (17.6%) no realizándose en 51 (75%). A continuación se realizó prueba ID con AX en 12 pacientes (17.6%), obteniéndose un resultado positivo en 5 (7.4%) y negativo en 7 (10.3%), no realizándose en 56 pacientes (82.4%).

b) Determinación de IgE específica

Se solicitó IgE específica a BPO-PPL en los 68 pacientes, presentando un resultado positivo 44 pacientes (64.7%) y negativo 24 pacientes (35.3%). De los positivos, 13 pacientes mostraron a su vez pruebas cutáneas positivas, por lo que finalmente se diagnosticaron 31 pacientes mediante técnica *in vitro* (45.6%).

Se realizó IgE específica a AXO-PLL en los 68 pacientes, obteniéndose un resultado positivo en 39 pacientes (57.4%) y negativo en 29 pacientes (42.6%), como se refleja en el gráfico 7.

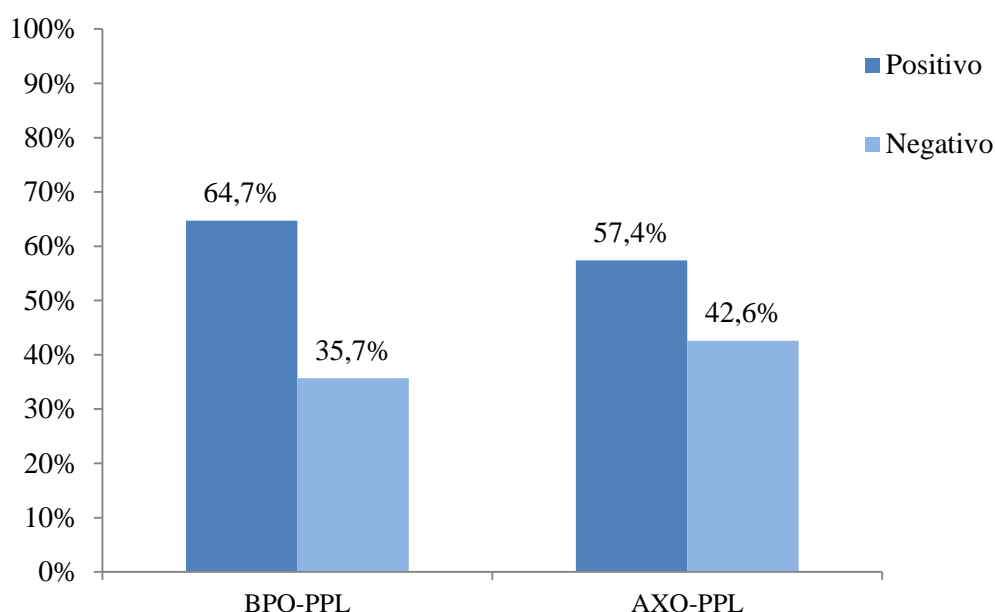


Gráfico 7: Resultado de pruebas *in vitro* en grupo de pacientes con RC

c) Pruebas de exposición controlada

En cuatro pacientes (5.9%) de los 68 se realizó PEC oral específica con penicilina V (PV) con resultado positivo, a pesar de tener IgE específica a BPO-PLL positiva 3 de ellos. Mientras que no se realizó en los 64 pacientes restantes (94.1%).

Así mismo se realizó PEC oral específica con AX en 2 pacientes (2.9%), con AX-CLV en 1 (1.5%), con cefuroxima en 1 (1.5%) y con cefaclor en 1 (1.5%) todos con resultado positivo.

Por lo que tras completar el estudio, 36 pacientes (52.9%) se diagnosticaron por pruebas cutáneas, 31 pacientes (45.6%) mediante técnica *in vitro* de determinación de IgE específica y 1 paciente (1,5%) por PEC con BP.

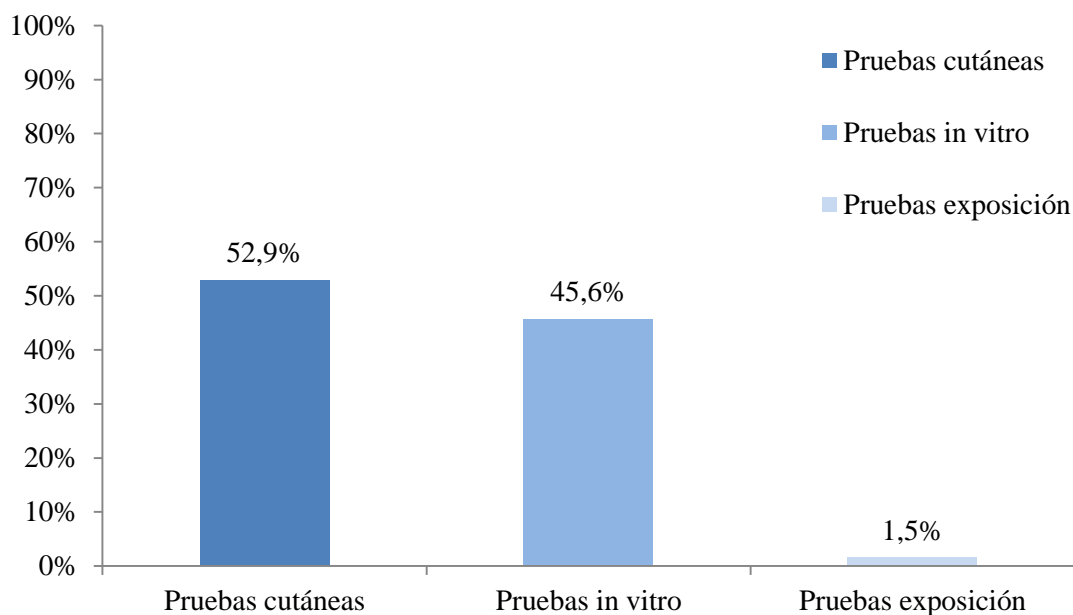


Gráfico 8: Pacientes con RC diagnosticados por cada método

1.2.2 Reacción inmediata selectiva a amoxicilina

Se diagnosticaron 103 pacientes con reacción inmediata selectiva a AX, de los cuales 56 eran mujeres (54.4%) y 47 hombres (45.6%). Entre los diferentes fármacos responsables de desencadenar la reacción se encontraba AX en 84 casos (81.5%) y AX-CLV en 18 casos (17.5%) (Gráfico 9).

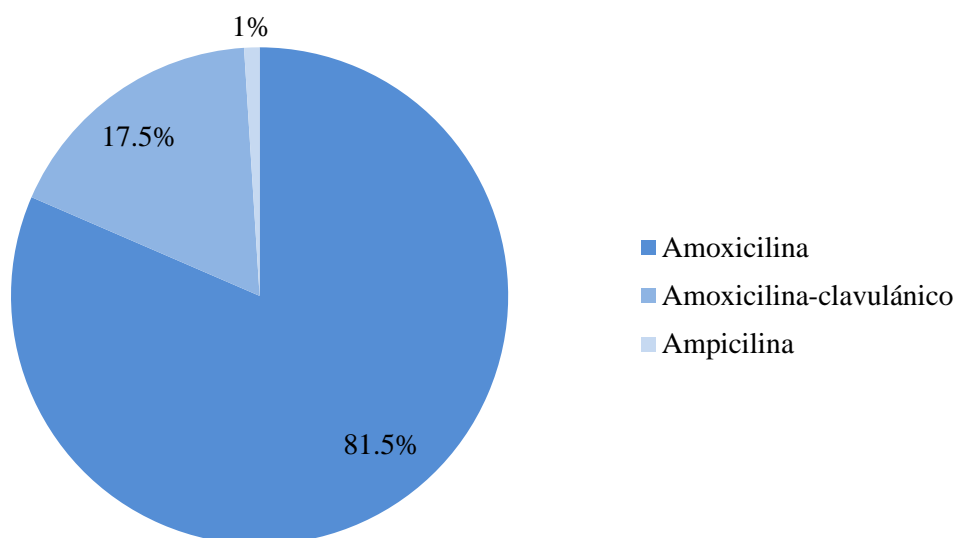


Gráfico 9: Fármacos implicados en alérgicos selectivos a AX

A continuación se describen los resultados obtenidos en el proceso diagnóstico de este grupo de pacientes, hasta llegar al diagnóstico de reacción inmediata selectiva con AX.

a) Pruebas cutáneas

En primer lugar, se realizó prueba intraepidérmica con BP en 89 pacientes (86.4%) con resultado negativo en todos ellos. Posteriormente, se probó PPL y MDM en 93 pacientes (90.3%) con resultado negativo. Tras esto se realizó prueba ID con BP en 74 pacientes (71.8%) con resultado negativo y también se probaron los determinantes PPL y MDM en 79 (76.7%) con resultado negativo en todos ellos. En 38 pacientes que habían presentado una historia clara de hipersensibilidad a BL y con el estudio anteriormente descrito negativo, se repitió la ID a BP, PPL y MDM en un periodo de 30 días tras la evaluación inicial con resultado negativo. Esto permitió evaluar si había existido pérdida de S en el tiempo.

A continuación, se realizaron pruebas intraepidérmica con AX en 85 pacientes (82.5%) presentando resultado positivo en 27 (26.2%) y negativo en 58 (56.3%) mientras que no se realizó en 18 pacientes (17.5%). Las pruebas ID se realizaron en 64 pacientes (62.1%) con resultado positivo en 39 (37.9%), tres de los cuales ya habían resultado positivos en las pruebas intraepidérmicas y negativo en 25 pacientes (24.3%). Por lo que se diagnosticaron 63 pacientes (61.2%) por pruebas cutáneas (Gráfico 10).

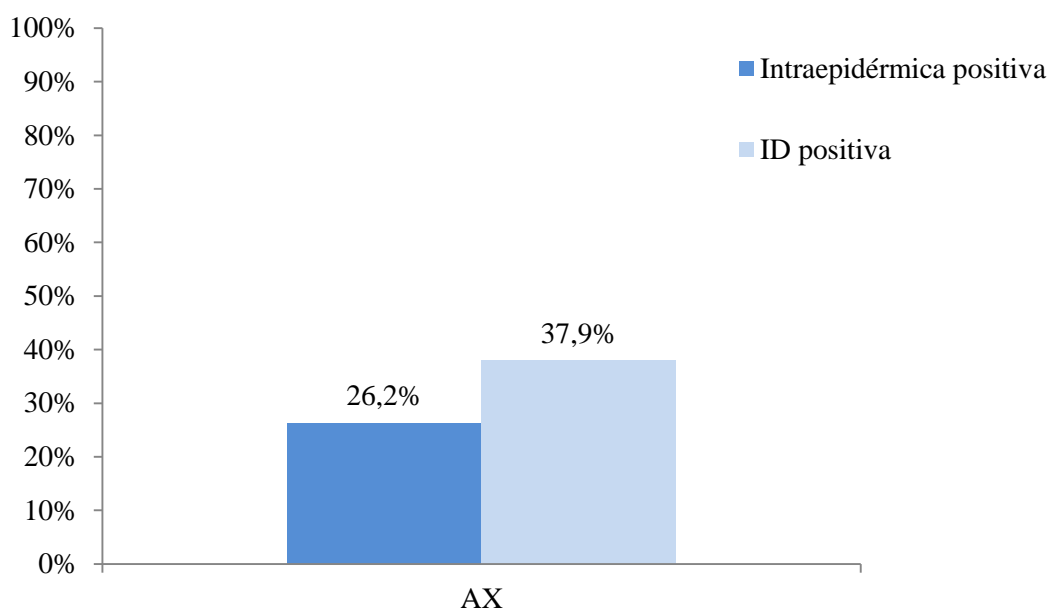


Gráfico 10: Resultados de pruebas cutáneas en alérgicos selectivos a AX

En 7 pacientes (6.8%) se realizó prueba intraepidérmica con CLV con resultado negativo y a 3 pacientes (2.9%) se les realizó ID con resultado negativo.

Para comprobar tolerancia y RC por la cadena lateral de la AX se realizó estudio complementario en algunos pacientes. Se realizó ID a AMP en 16 pacientes con resultado positivo en 8 pacientes (7.8%), ID a cefadroxilo en 1 paciente con resultado negativo, e ID a cefuroxima en 12 pacientes (11.7%) con resultado negativo.

b) Determinación de IgE específica

Se determinó IgE específica a AXO-PLL en 70 pacientes (68%), presentando resultado positivo en 21 (20.4%), y negativo en 49 (47.6%). No se realizó en 33 pacientes (32%). De los pacientes positivos, 5 ya habían sido diagnosticados por pruebas cutáneas por lo que finalmente se diagnosticaron 16 pacientes por este método (15.5%).

En estos 70 pacientes también se determinó IgE específica a BPO-PLL con resultado negativo en todos ellos.

c) Prueba de exposición controlada

Se realizó PEC con BP/PV para comprobar tolerancia en 19 pacientes (18.4%) con resultado negativo. Se realizó PEC con AX en 29 pacientes (28.1%) con resultado positivo, de los cuales 2 tenían IgE positiva a AXO-PLL y 3 habían tenido una ID a AX positiva, siendo 24 pacientes (23.3%) los confirmados por esta prueba.

Tras completar el estudio se han diagnosticado 63 pacientes (61.2%) por pruebas cutáneas, 16 pacientes (15.5%) por pruebas *in vitro* y 24 pacientes (23.3%) por PEC (Gráfico 11).

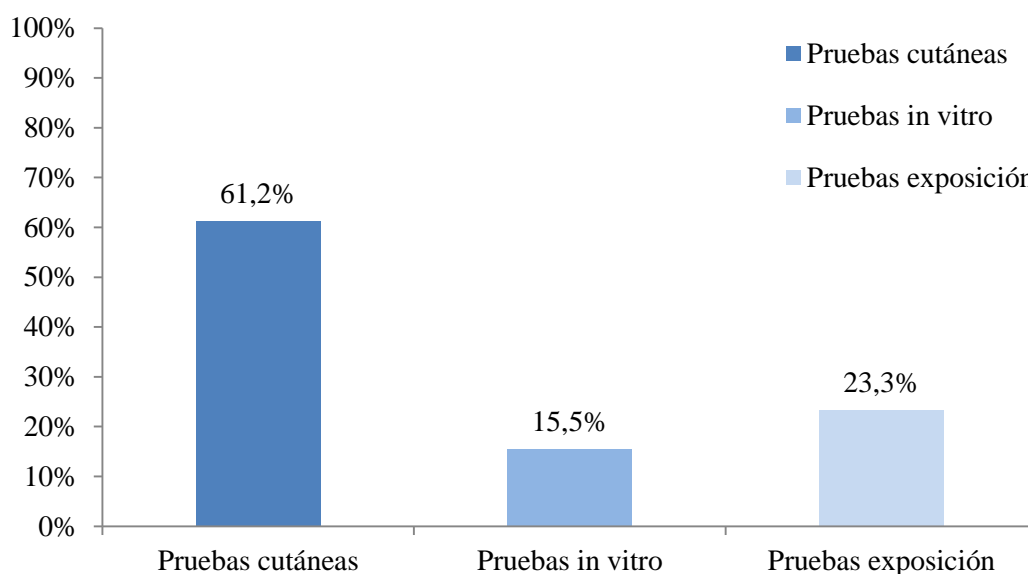


Gráfico 11: Pacientes con alergia selectiva a AX diagnosticados por cada método

1.2.3 Reacción inmediata selectiva a clavulánico

Se diagnosticaron 23 pacientes con reacción inmediata selectiva a CLV de los cuales 14 eran mujeres (60.9%) y 9 hombres (39.1%), siendo en todos ellos AX-CLV el fármaco responsable.

a) Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas intraepidérmicas con BP en 14 pacientes (60.9%) con resultado negativo. Se probaron así mismo los determinantes PPL y MDM en 21 pacientes (91.3%) con resultado negativo. Se realizó prueba ID con BP en 14 pacientes (60.9%) con resultado negativo e ID con los determinantes PPL y MDM en 21 pacientes con resultado negativo en todos ellos (91.3%). Tras esto se realizó pruebas intraepidérmicas con AX en 12 pacientes (52.2%) con resultado negativo y a continuación ID con AX con resultado negativo en 11 pacientes (47.8%) y positivo en 1 paciente que se descartó tras PEC con AX negativa.

En los pacientes en los cuales el estudio diagnóstico se llevó a cabo antes de 2010, se realizó prueba intraepidérmica con el fármaco responsable de la reacción (AX-CLV) con resultado negativo en los 10 pacientes, a continuación se realizó ID en estos mismos pacientes, con resultado positivo en 4 pacientes (17.4%), con pruebas cutáneas a AX y PEC con AX negativas. Finalmente, en los estudiados después de 2010 se realizó prueba intraepidérmica con CLV en 11 pacientes (47.8%) con resultado positivo en 2 pacientes (8.7%) y negativo en 9 pacientes (39.1%) e ID con CLV en 8 pacientes (34.8%) con resultado positivo todos ellos.

Para detectar pérdida de S, al mes del estudio inicial, se realizó ID con BP, PPL y MDM a 11 pacientes (47.8%) con resultado negativo.

b) Determinación de IgE específica

Se determinó IgE específica a BPO-PLL en 14 pacientes (60.9%) con resultado negativo, se determinó IgE a AXO-PLL en 13 pacientes (56.5%) con resultado negativo.

c) Pruebas de exposición controlada

Se realizó PEC con BP/PV en 3 pacientes, presentando todos buena tolerancia a la misma. Se realizó PEC con AX en 15 pacientes (65.2%) con resultado negativo, uno de estos pacientes tuvo prueba cutánea AX positiva como se ha referido anteriormente.

En 10 pacientes (43.5%) se realizó PEC con AX-CLV con resultado positivo en todos ellos, teniendo uno de estos pacientes ID positiva previa con AX-CLV.

Por lo que finalmente, 14 pacientes (60.8%) se diagnosticaron por pruebas cutáneas (10 CLV y 4 AX-CLV) y 9 pacientes (39.1%) por PEC a AX-CLV con PEC a AX negativos (Gráfico 12).

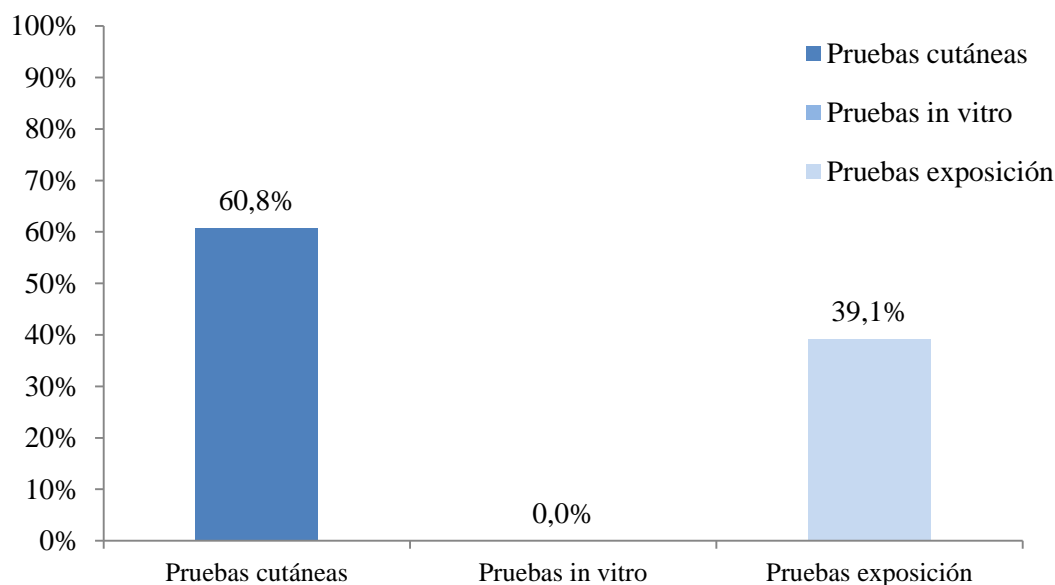


Gráfico 12: Pacientes con alergia selectiva a CLV diagnosticados por cada método

1.2.4 Reacción inmediata selectiva a cefalosporinas

Se diagnosticaron 11 pacientes con alergia inmediata selectiva a cefalosporinas (6 a cefuroxima (54.5%), 2 a cefazolina (18.2%), 1 a ceftazidima (9.1%), 1 a cefaclor (9.1%) y 1 a cefixima (9.1%)) como se refleja en el gráfico 13. De ellos 8 eran mujeres (72.7%) y 3 eran hombres (27.3%).

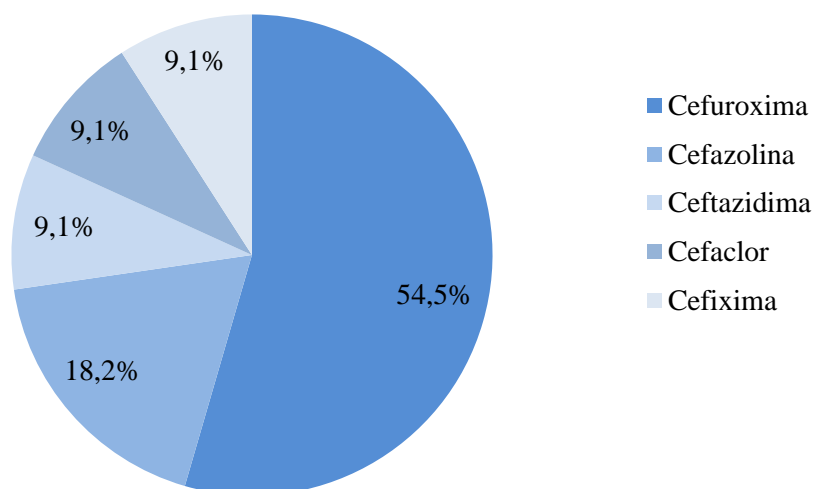


Gráfico 13: Cefalosporinas implicadas en alérgicos selectivos

a) Pruebas cutáneas

El estudio con pruebas cutáneas intraepidérmicas e ID con BP, PPL, MDM y AX fue negativo en todos los casos al igual que la repetición de ID realizada al mes con BP.

De los pacientes que habían presentado reacción con cefuroxima, 3 presentaron prueba intraepidérmica positiva y 3 ID positiva con cefuroxima. En los dos pacientes que habían presentado una reacción por cefazolina, uno presentó prueba intraepidérmica positiva y el otro ID positiva a cefazolina.

b) Determinación de IgE específica

Se determinó IgE específica a BPO-PLL y AXO-PLL en 2 pacientes con resultado negativo.

c) Pruebas de exposición controlada

En el caso de la cefuroxima, se realizó PEC con este fármaco en 1 paciente, con resultado positivo, confirmando así la prueba intraepidérmica previa positiva. Para confirmar la selectividad de la reacción se realizó PEC con cefadroxilo con resultado negativo.

Para el resto de cefalosporinas (cefazolina, ceftazidima, cefaclor y cefixima) la selectividad de la reacción se comprobó ya que todos los pacientes presentaron PEC negativa con AX y positiva para la cefalosporina en cuestión.

Por lo que 8 pacientes (72.7%) de los pacientes se diagnosticaron por pruebas cutáneas y 3 pacientes (27.3%) por PEC (Gráfico 14).

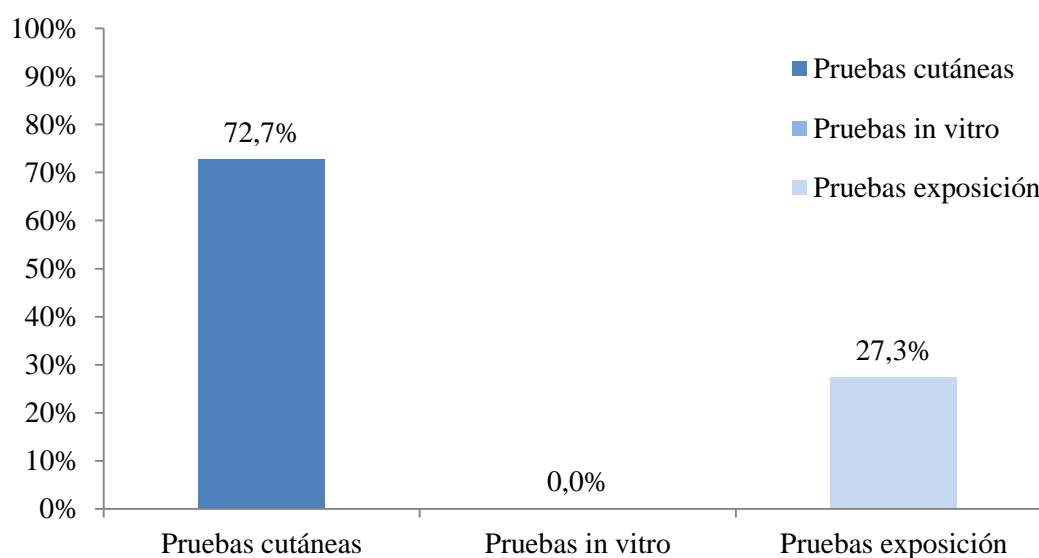


Gráfico 14: Pacientes con alergia selectiva a cefalosporinas diagnosticados por cada método

1.2.5 Reacción inmediata selectiva a otros BL

Se diagnosticó un paciente con reacción inmediata selectiva a cloxacilina y otro a piperacilina-tazobactam.

a) Pruebas cutáneas

En ambos casos, las pruebas cutáneas tanto intraepidérmicas como ID con BP, PPL y MDM fueron negativas. Así mismo, la ID con BP repetida al mes fue negativa. En el caso de la piperacilina se realizó ID con la misma con resultado positivo.

b) Determinación de IgE específica

No se realizó en ninguno de los dos casos.

c) Pruebas de exposición controlada

Tanto en el caso de la cloxacilina como de piperacilina-tazobactam la PEC con cada uno de ellos resultó positiva.

1.2.6 Diagnóstico no concluyente

En un total de 24 pacientes de los 231 estudiados, no se pudo llegar a un diagnóstico concluyente. En 15 de estos pacientes la historia era muy sugestiva con reacción anafiláctica o choque anafiláctico y tan solo se realizaron pruebas cutáneas, que en todos los casos resultaron ser negativas y por razones éticas no se realizaron PEC, por lo que se clasificaron como alérgicos con reactividad cruzada. Mientas que en 9 pacientes con reacción urticarial a pesar de tener pruebas cutáneas e *in vitro* negativas rehusaron realizarse PEC, diagnosticándose como alérgicos al no poder finalizar el estudio. El grupo lo constituyen 14 mujeres (58.3%) y 10 hombres (41.66%).

En estos pacientes los fármacos implicados fueron AX en 2 (8.3%), AX-CLV en 20 (83.3%), ceftriaxona y cefuroxima en 1 (4.2%) respectivamente, como se recoge en el gráfico 15.

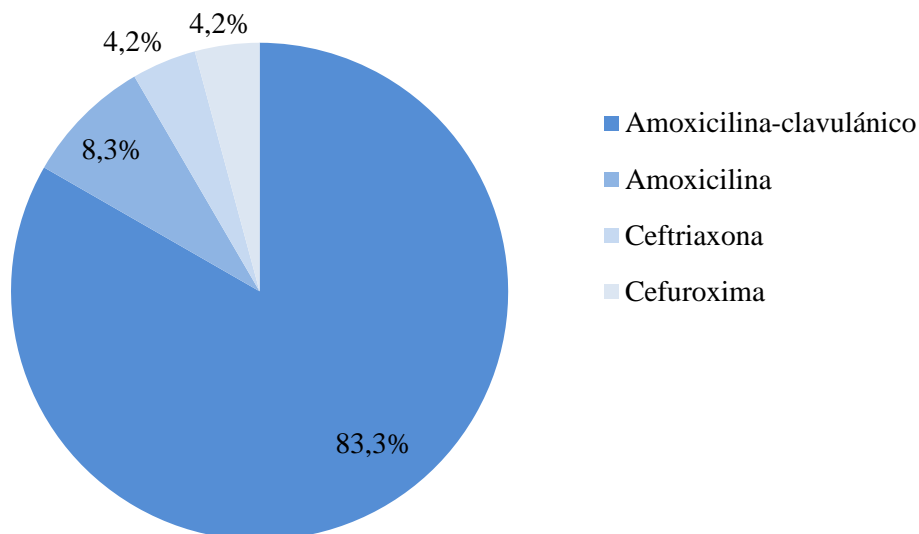


Gráfico 15: Fármacos implicados en pacientes con diagnóstico no concluyente

a) Pruebas cutáneas

En 24 pacientes se realizaron pruebas intraepidérmicas con BP, PPL y MDM con resultado negativo, en 17 pacientes se realizó ID a estos mismos compuestos con resultado negativo. En 5 de ellos se repitió al mes con resultado negativo.

En 5 pacientes se realizaron pruebas intraepidérmicas e ID con AX con resultado negativo. En 4 pacientes se realizaron pruebas intraepidérmicas e ID con CLV con resultado negativo. En 1 paciente se realizó prueba intraepidérmica e ID con cefuroxima con resultado negativo.

b) Determinación de IgE específica

Se realizó determinación de IgE específica a BPO-PLL y AXO-PLL en 17 pacientes con resultado negativo.

c) Pruebas de exposición controlada

En 22 pacientes no se realizaron PEC por lo que no se llegó a un diagnóstico concreto y en 2 se realizó con AX-CLV con resultado positivo, no pudiendo concluir si eran alérgicos a AX o a CLV.

2. ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A BL CON REACCIONES CON REACTIVIDAD CRUZADA Y SELECTIVAS

Como hemos descrito en el análisis descriptivo del objetivo anterior existen diferentes diagnósticos de pacientes con reacciones alérgicas inmediatas a BL que se pueden agrupar en dos grandes grupos: pacientes con RC y pacientes con reacciones selectivas, fundamentalmente a AX, CLV y cefalosporinas. También existe un grupo de pacientes menor donde a sabiendas de que son alérgicos no se ha podido confirmar la selectividad ya que en muchas ocasiones el riesgo de la PEC lo impide. Es importante realizar un análisis comparativo entre reacciones con reactividad cruzada y selectivas y valorar si existe alguna variable que se asocie con mayor frecuencia a un tipo de reacción.

2.1 Comparación de las características demográficas y clínicas

La edad media de los pacientes diagnosticados como alérgicos con RC fue de 49.71 años con una DE de 15.02 años, mientras que para el global de pacientes clasificados como selectivos (AX, CLV o cefalosporinas) la edad media fue de 43.38 años con una DE 12.96 años. Si se analiza grupo a grupo, el de reacción inmediata selectiva a AX fue de 43.20 años con una DE 13.07 años, en los selectivos a CLV 40.48 años con DE 12.98 años y en los selectivos a cefalosporinas de 49.91 años con DE 9.82 años. La diferencia entre grupos fue muy significativa ($F_{\text{exp}}=4.577$; $gl3:201$; $P=0.004$), dado que tanto los pacientes con alergia selectiva a AX ($P=0.003$) como los que son selectivos a CLV ($P=0.010$), son más jóvenes en el momento de la reacción que el grupo con reactividad cruzada como se refleja en la gráfica 16.

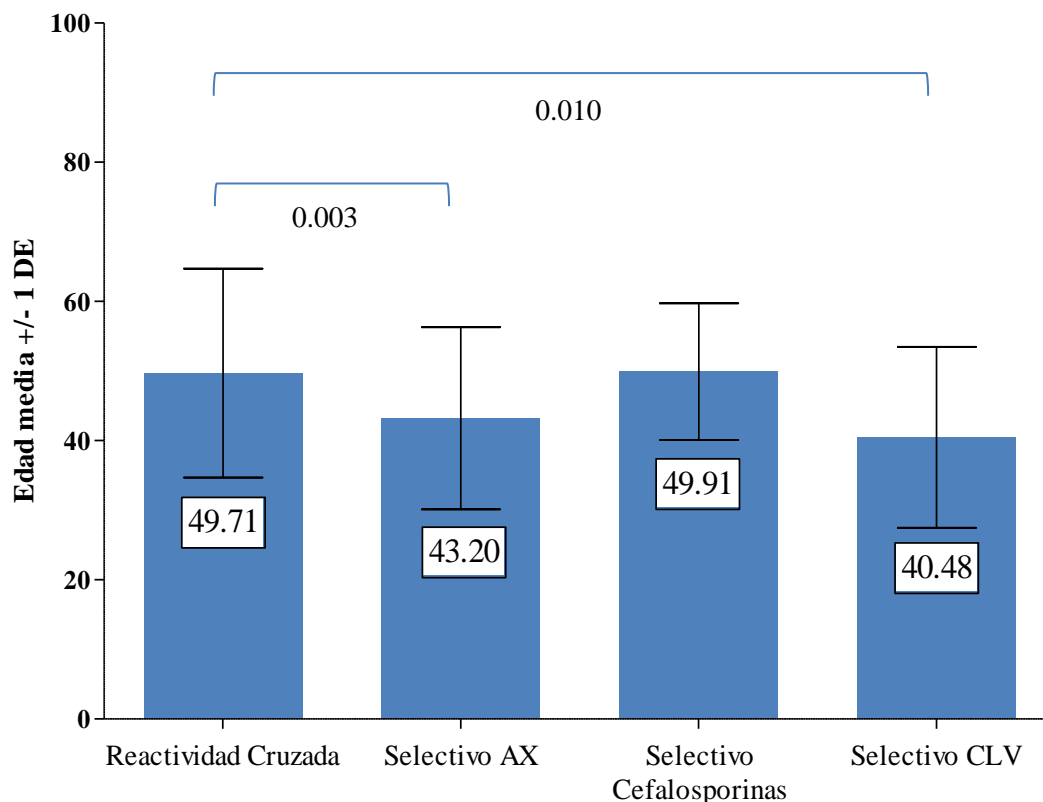


Gráfico 16: Edad media por grupos diagnósticos

Respecto a los diferentes grupo diagnósticos, no se hallaron diferencias significativas por género ($P=0.648$), tampoco con el número de episodios sufridos ($P=0.223$) o el número de fármacos implicados ($P=0.671$). Al analizar el intervalo de tiempo desde la reacción hasta el estudio alergológico tampoco se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos ($P=0.139$), así como en el tiempo desde la toma del fármaco hasta la aparición de la reacción ($P=0.930$) y el tipo de reacción (urticaria/AE, anafilaxia o choque anafiláctico) ($P=0.301$).

El fármaco implicado en la reacción al compararlo con cada grupo diagnóstico si demostró ser muy significativo ($P<0.001$), correspondiéndose cada fármaco con su diagnóstico selectivo como se refleja en el gráfico 17.

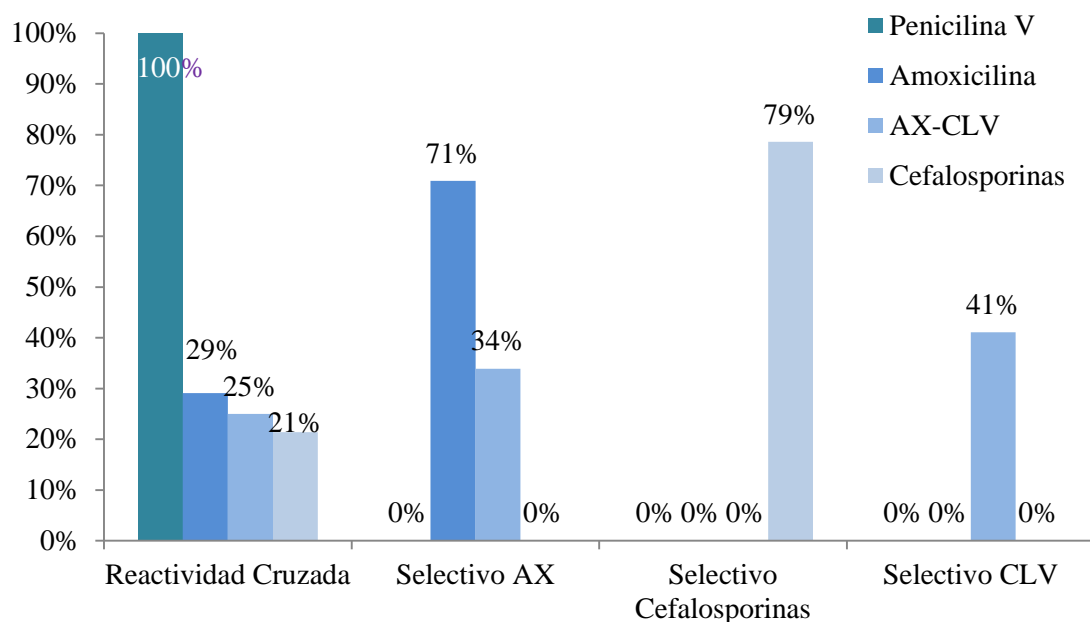


Gráfico 17: Fármacos implicados en cada grupo diagnóstico

2.2 Comparación de los métodos que confirman el diagnóstico

En primer lugar, se comparó el grupo de RC con el conjunto de pacientes con alergia selectiva respecto a los distintos métodos diagnósticos encontrándose diferencias altamente significativas ($P < 0.001$) en la determinación de IgE específica que fue mayor en el grupo de RC que en el de selectivos ($OR = 6.336$; $IC_{95\%}$ (3.12-12.85)), así mismo la PEC resultó muy significativa ($P = 0.009$), pero en este caso mayor para el grupo de selectivos que de RC ($OR = 4.29$; $IC_{95\%}$ (1.44-12.82)). No se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a las pruebas cutáneas de forma global ($P = 0.273$), ni analizando separadamente pruebas intraepidérmicas ($P = 0.670$) y pruebas ID ($P = 0.091$).

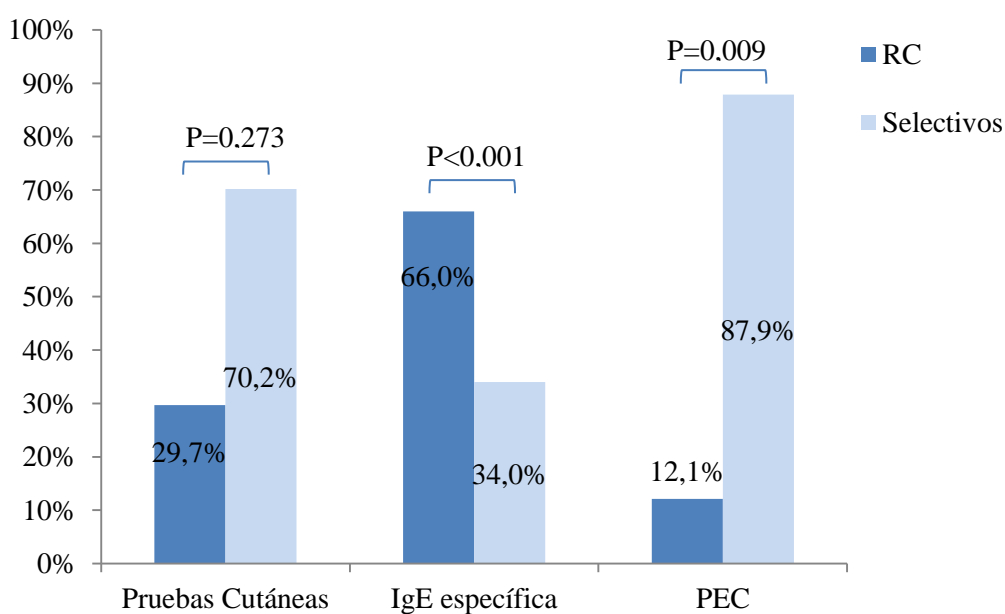
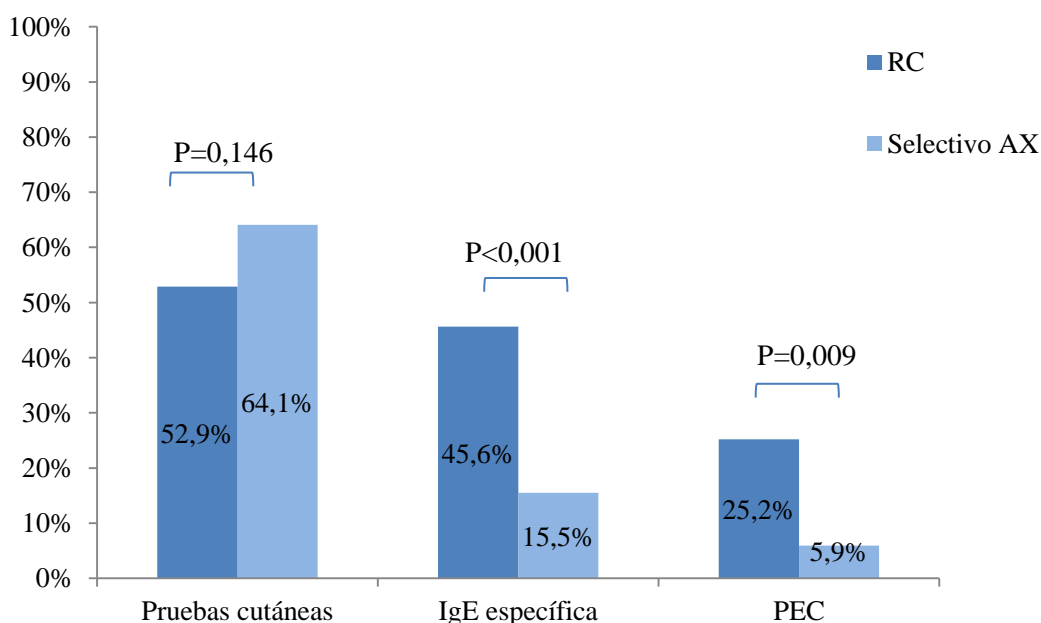


Gráfico 18: Diferencias entre grupos diagnósticos

Posteriormente, se realizaron las comparaciones entre los distintos grupos de selectivos y RC (Gráfica 19). En el grupo de pacientes alérgicos con RC, el 52.9% fueron diagnosticados por pruebas cutáneas, mientras que en los selectivos a AX lo fue el 64.1%, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ($P=0.146$). Si analizamos separadamente las pruebas cutáneas intraepidérmicas ($P=0.647$) de las ID ($P=0.079$) tampoco encontramos diferencias significativas.

La técnica *in vitro* si marca la diferencia entre un grupo y otro, ya que la IgE específica a BPO diagnostica al 45.6% de los pacientes alérgicos con RC, mientras que la IgE específica a AXO solo en un 15.5% de los casos, demostrándose significación estadística entre ambas ($P<0.001$).

En el grupo de alérgicos con RC la PEC solo fue necesaria en 4 casos (5.9%), que ya habían obtenido una IgE específica positiva, sin embargo, en el grupo de alérgicos selectivos a AX se realizó en 26 pacientes (25.2%), 5 de los cuales habían tenido un resultado positivo en pruebas cutáneas o IgE específica, por lo que finalmente 21 pacientes (20.4%) fueron diagnosticados por esta prueba, resultando muy significativa la diferencia entre ambos grupos ($P=0.009$).



Gráfica 19: Diferencias diagnósticas entre los grupos de RC y selectivos AX

Entre el grupo de RC y selectivos a AX el porcentaje de pruebas intraepidérmicas e ID con BP, PPL, MDM, así como en la determinación de IgE específica a BPO-PPL como en la PEC con BP fue mayor en el grupo con RC con alta significación estadística ($P<0.001$) (Gráfica 20).

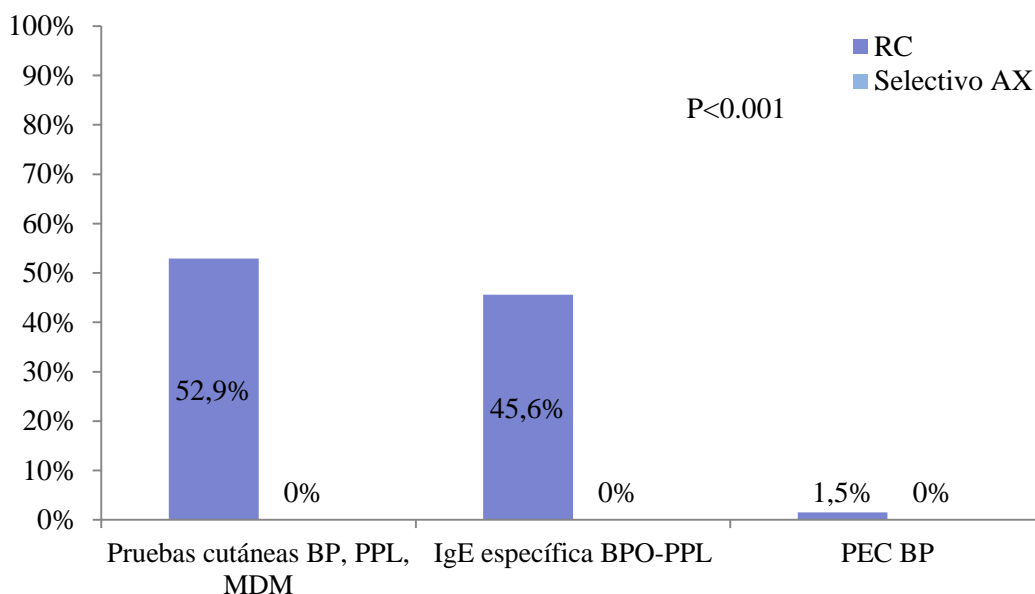


Gráfico 20: Diferencias diagnósticas entre el grupo de RC y selectivos a AX con penicilina como reactivo

No se encontraron diferencias significativas respecto a pruebas intraepidérmicas e ID con AX ($P=0.849$; $P=0.215$) entre los dos grupos. La determinación de IgE específica con AXO destaca un mayor número de casos positivos en el grupo con RC ($P<0.001$).

En el grupo de alérgicos selectivos a AX detectamos significativamente más casos positivos en la PEC con AX ($P = 0.001$) que en el grupo de RC (Gráfico 21).

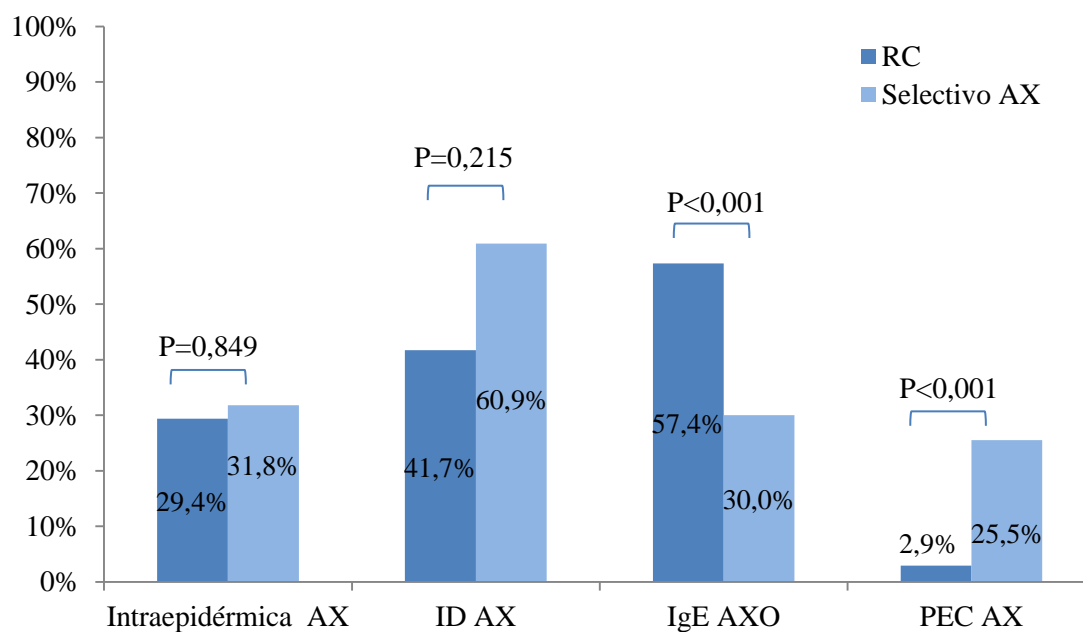


Gráfico 21: Diferencias diagnósticas respecto a la AX entre el grupo de RC y selectivos a AX

Al comparar el grupo de alérgicos con RC frente al de selectivos a CLV, las pruebas cutáneas de forma global no mostraron diferencias significativas ($P=0.509$), pero al desglosarlas se detectaron diferencias significativas respecto a la ID ($P=0.016$)

con un 52.2% de selectivos a CLV diagnosticados por ID, mientras que solo un 25% de alérgicos con RC son diagnosticados por este método, no así con las pruebas intraepidérmicas que fueron cercanas a la significación ($P=0,058$). Respecto a la PEC, también se encontraron diferencias significativas ($P=0,028$) al diagnosticarse un 21.7% de los pacientes selectivos a CLV por esta prueba (Gráfico 22).

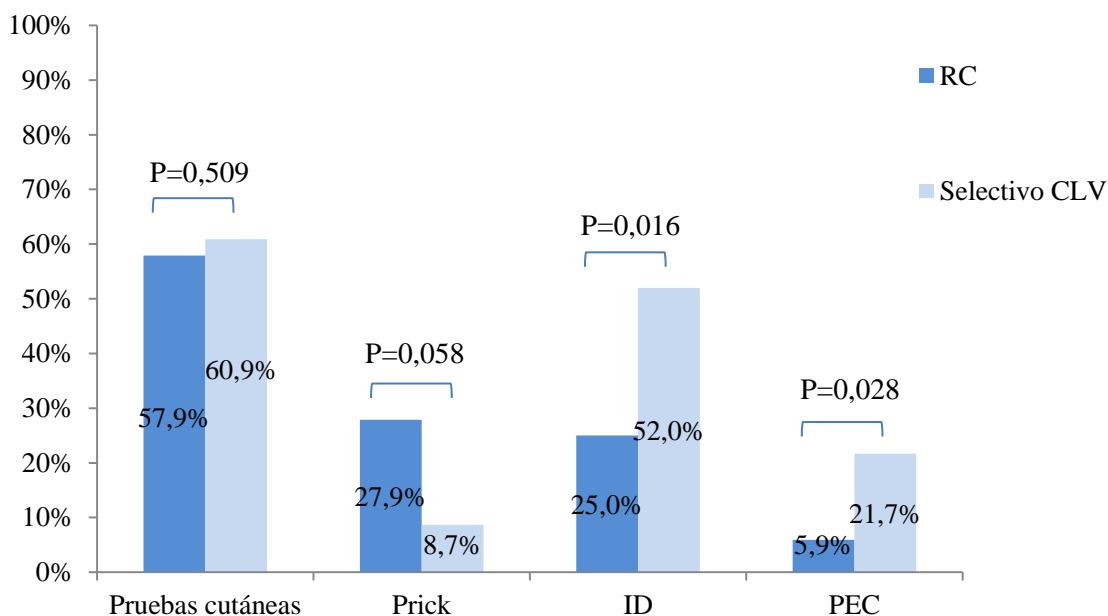


Gráfico 22: Diferencias en métodos diagnósticos entre el grupo de RC y selectivos a CLV

En el grupo de alérgicos selectivos a CLV se obtuvieron significativamente más casos positivos en las pruebas cutáneas con CLV y la PEC con AX-CLV ($P<0,001$) que en el grupo de RC y selectivos a AX (Gráfico 23).

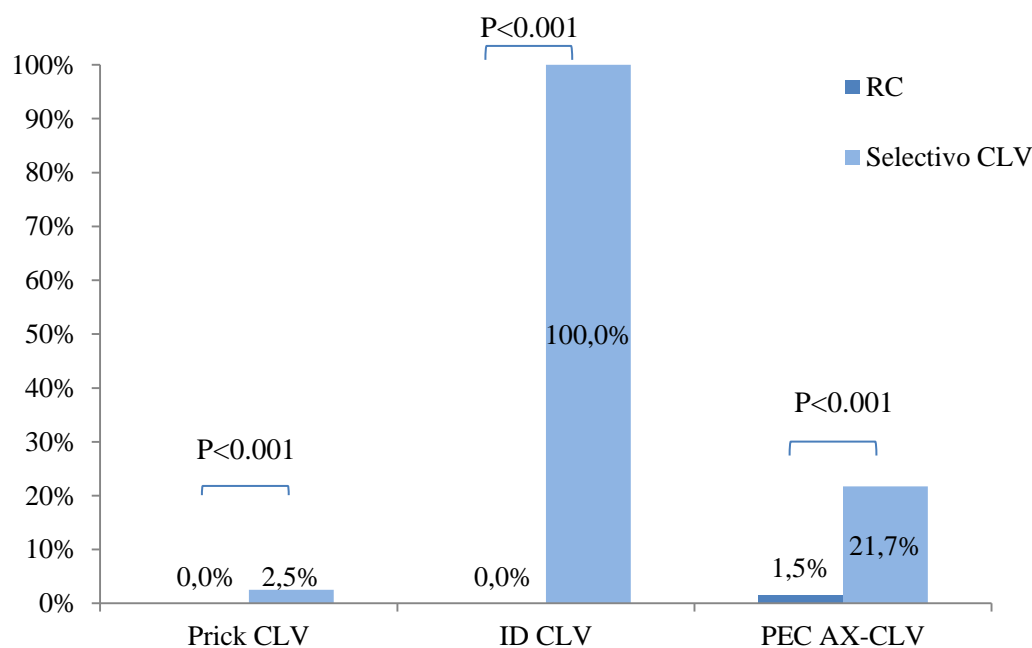


Gráfico 23: Diferencias diagnósticas entre el grupo de RC y selectivos CLV

Si comparamos el grupo de alérgicos con RC frente al de selectivos a cefalosporinas (gráfico 24), encontramos diferencias significativas respecto a la PEC ($P=0.021$) con un 27.3% de pacientes alérgicos a cefalosporinas diagnosticados por esta prueba. No se encontraron diferencias significativas entre las pruebas cutáneas ($P=0.220$) ni considerando las intraepidérmicas ($P=0.497$) e ID de forma individual ($P=0.429$).

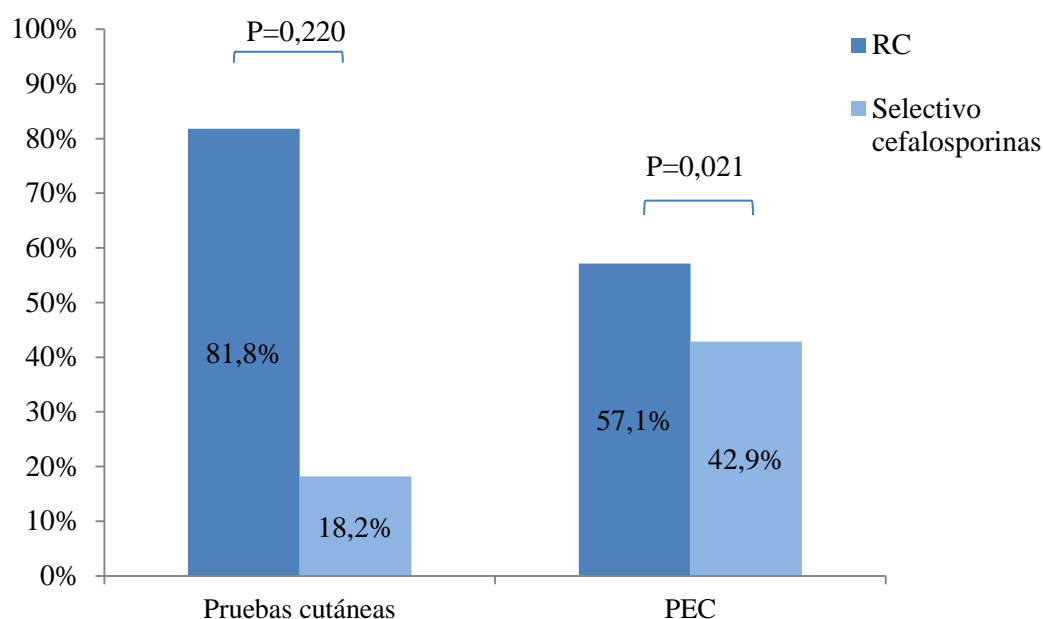


Gráfico 24: Diferencias diagnósticas entre el grupo de RC y selectivos a cefalosporinas

No se han encontrado diferencias en las pruebas diagnósticas entre los selectivos a AX, selectivos a CLV y selectivos a cefalosporinas.

3. ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A ANTIBIÓTICOS BL EN UN PERIODO DE TIEMPO DE 2006 A 2012. CAMBIOS EVOLUTIVOS DE 1960 A 2012.

Debido al amplio intervalo de tiempo en que los pacientes tuvieron su última reacción (1960-2012) y siendo todos pacientes estudiados durante el periodo 2006-2012 con el mismo protocolo y en muchas ocasiones por el mismo médico, pudimos evaluar sin grandes sesgos, cambios ocurridos en las reacciones y en el diagnóstico en el tiempo. Para realizar el estudio, la muestra se dividió en tres periodos: de 1960 a 1980, de 1981 a 2000 y de 2001 hasta 2012.

3.1 Análisis comparativo de las características demográficas y clínicas en función del año en el que ocurrió la última reacción

a) Última reacción alérgica de 1960 a 1980

En este periodo se sitúan 8 pacientes, 6 mujeres (75%) y 2 hombres (25%), con una edad media de 56.5 años con una DE de 11.89 años (IC95% 46.56-66.44), la edad mínima 41 y máxima 72. El intervalo de tiempo desde la reacción hasta la realización del estudio fue de media 357.9 meses con una DE de 156.9 meses (IC95% 226.6-489.1). En 6 pacientes la BP (75%) fue el fármaco implicado y en dos fue la AX (25%).

Respecto al tipo de reacción que presentaron 5 tuvieron urticaria/AE (62.5%) y 3 anafilaxia (37.5%). Con respecto al número de episodios 7 pacientes (87.5%) presentaron un único episodio y 1 (12.5%) 3 episodios.

b) Última reacción alérgica de 1981 a 2000

En este periodo se encontraron 36 pacientes, 22 mujeres (61.1%) y 14 hombres (38.9%), con una edad media de 49.7 años con una DE de 15.15 años (IC95% 44.57-54.82), la edad mínima fue 17 y máxima de 91. El tiempo medio desde la reacción hasta el estudio fue de 102.2 meses con una DE de 111.8 meses (IC95% 64.3-140).

En 25 pacientes la reacción se produjo con AX (69.4%), en 5 con BP (13.9%), en 3 con AX-CLV (8.3%), en 1 con AMP (2.8%), en 1 con ceftazidima (2.8%) y en 1 con cefuroxima (2.8%). Respecto al tipo de reacción, 17 pacientes presentaron urticaria/AE (47.2%), 14 anafilaxia (38.9%) y 5 choque anafiláctico (13.9%). Al igual que en el periodo anterior, predominó un único episodio en 28 pacientes (77.8%), 2 en 7 pacientes (19.4%) y 3 (2.8%) en 1.

c) Última reacción de 2001 a 2012

En este periodo se incluyeron 187 pacientes, 102 mujeres (54.5%) y 85 hombres (45.5%), con una edad media de 43.71 con una DE de 13.26 años (IC95% 41.8-45.62), la edad mínima fue 14 años y máxima 81. El tiempo medio desde la reacción hasta el estudio fue de 16.20 meses con una DE de 23.26 meses (IC95% 12.8-19.5). En 93 pacientes el fármaco implicado fue la AX (49.7%), en 72 la AX-CLV (38.5%), en 6 pacientes cefuroxima (3.2%), en 5 pacientes BP (2.7%), en 3 cefazolina (1.6%), en 2 cefaclor (1.1%), y en 1 (0.5%) paciente cada uno de los siguientes fármacos: AMP, cefepime, cefixima, ceftriaxona, cloxacilina y piperacilina-tazobactam. El tipo de reacción que presentaron los pacientes fue urticaria/AE en 67 (35.8%), anafilaxia en 92 (49.2%) y choque anafiláctico en 28 (15%). Con respecto al número de episodios, 146 pacientes (78.1%) presentaron un único episodio, 32 (17.1%) 2 episodios, 7 (3.7%) 3 episodios, 1 paciente (0.5%) con 4 episodios y otro con 7 episodios.

		Periodo 1960-1980	Periodo 1981-2000	Periodo 2001-2012	P
Género	Femenino	6 (75%)	22 (61.1%)	102 (54.5%)	n.s
	Masculino	2 (25%)	14 (38.9%)	85 (45.5%)	
Edad media (años)		56.5 +/-11.89 Min 41 Max 72	49.7 +/- 15.15 Min 17 Max 91	43.71 +/- 13.26 Min 14Max 81	0.003
Reacción	Urticaria/AE	5 (62.5%)	17 (47.2%)	67 (35.8%)	n.s
	Anafilaxia	3 (37.5%)	14 (38.9%)	92 (49.2%)	
	C. Anafiláctico	-	5 (13.9%)	28 (15%)	
Nº Episodios	1	7 (87.5%)	28 (77.8%)	146 (78.1%)	n.s
	2	-	7 (19.4%)	32 (17.1%)	
	3	-	3 (2.8%)	7 (3.7%)	
	4	-	-	1 (0.5%)	
	7	-	-	1 (0.5%)	
Tiempo hasta Estudio (meses)		357.8 +/- 156.9	102.2 +/- 111.8	16.2 +/- 23.3	<0.001
Fármaco responsable	Ampicilina	-	1 (2.8%)	1 (0.5%)	<0.001
	Amoxicilina	2 (25%)	25 (69.4%)	93 (49.7%)	
	AX-CLV	-	3 (8.3%)	72 (38.5%)	
	Cefaclor	-	-	2 (1.1%)	
	Cefazolina	-	-	3 (1.6%)	
	Cefepime	-	-	1 (0.5%)	
	Cefixima	-	-	1 (0.5%)	
	Ceftazidima	-	1 (2.8%)	-	
	Ceftriaxona	-	-	1 (0.5%)	
	Cefuroxima	-	1 (2.8%)	6 (3.2%)	
	Cloxacilina	-	-	1 (0.5%)	
	Bencilpenicilina	6 (75%)	5 (13.9%)	5 (2.7%)	
	Piperacilina	-	-	1 (0.5%)	

Tabla 16: Estudio descriptivo y comparativo de las características clínicodemográficas de los diferentes periodos evolutivos. AE: Angioedema; P: Significación estadística; n.s: no significativo

En la tabla 16 se detalla el análisis comparativo entre las diferentes variables para los tres intervalos de tiempo. Detectamos diferencias significativas para la edad, el tiempo hasta el estudio alergológico y el fármaco implicado, mientras que no detectamos diferencias para el género, el tipo de reacción y el número de episodios.

Al analizar en detalle las diferencias detectadas en la edad (F_{exp} : 5.907; gl_2 : 228; $P=0.003$), encontramos diferencias entre el primer y último periodo ($P=0.028$) y entre el segundo periodo y último periodo ($P=0.047$) con pacientes cada vez más jóvenes, como se muestra en la gráfica 25.

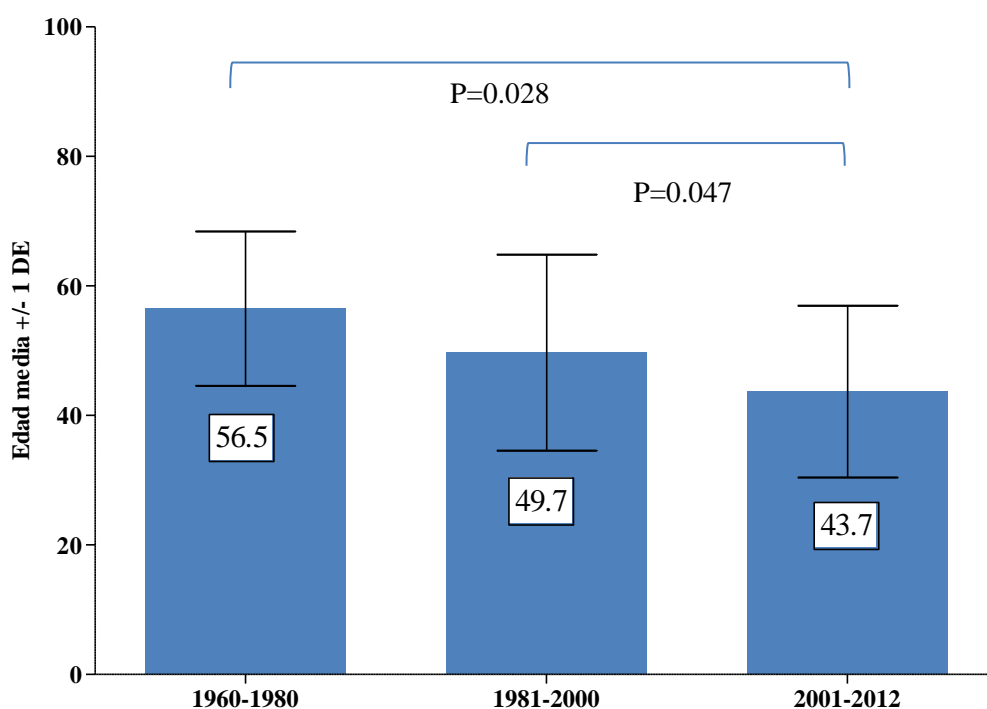


Gráfico 25: Comparación de la edad media en los diferentes periodos evolutivos

Respecto al intervalo de tiempo desde la reacción hasta el estudio (Gráfico 26), resulta altamente significativo la diferencia de tiempo entre los tres periodos ($P<0.001$). Siendo la diferencia entre el primer y segundo periodo ($P=0.006$), entre el primer y tercer periodo ($P=0.001$) y entre el segundo y tercer periodos ($P<0.001$).

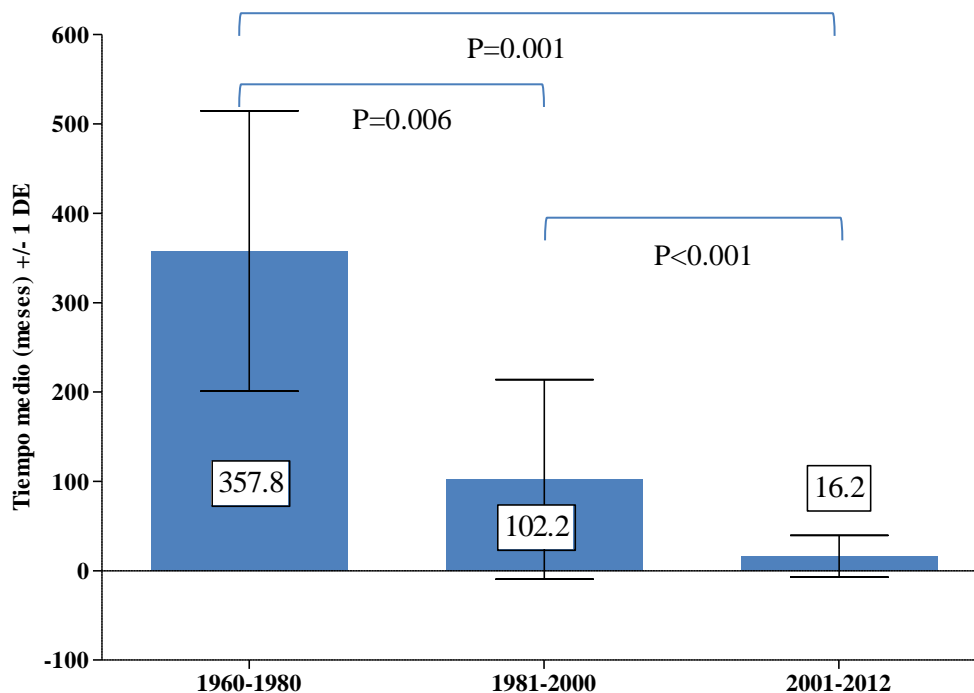


Gráfico 26: Comparación del intervalo de tiempo hasta el estudio en cada periodo evolutivo

También es de destacar el cambio en el fármaco responsable durante los diferentes periodos ($P<0.001$). En el gráfico 27 se refleja como en el primer periodo destaca la BP, en el segundo periodo es la AX la que destaca como fármaco responsable sobre el resto de fármacos y es en el tercer periodo en el que aparecen mayor número de fármacos, siendo la AX el que se mantiene con mayor frecuencia, seguido de cerca por AX-CLV.

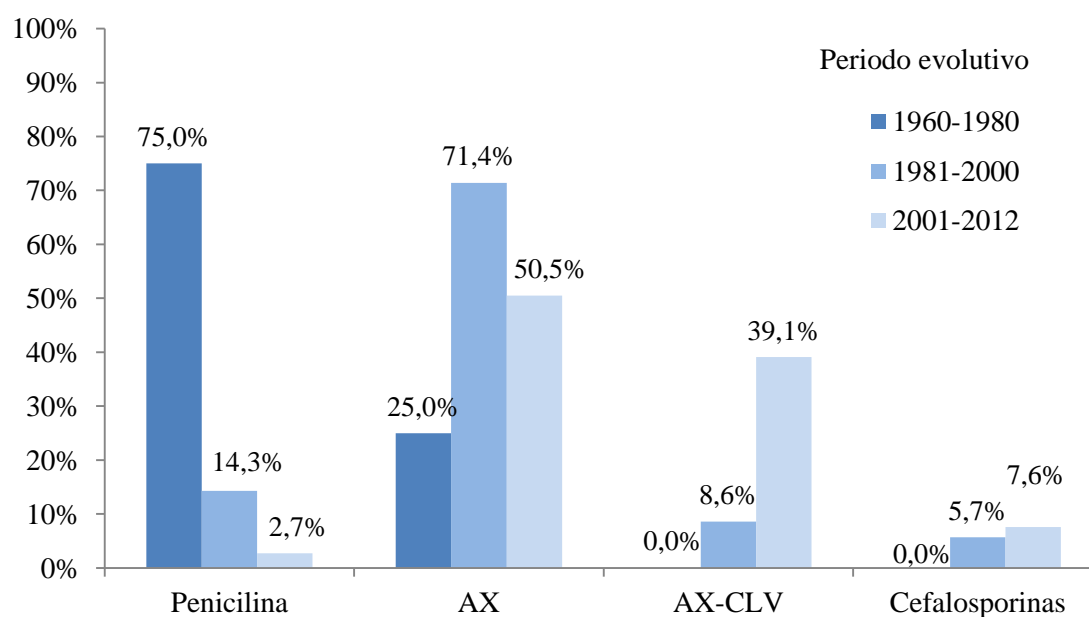


Gráfico 27: Comparación de los fármacos implicados en cada periodo evolutivo

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes periodos respecto al género ($P=0.427$), tipo de reacción ($P=0.433$), número de episodios ($P=0.925$) y número de fármacos implicados ($P=0.308$) como se refleja en el gráfico 28.

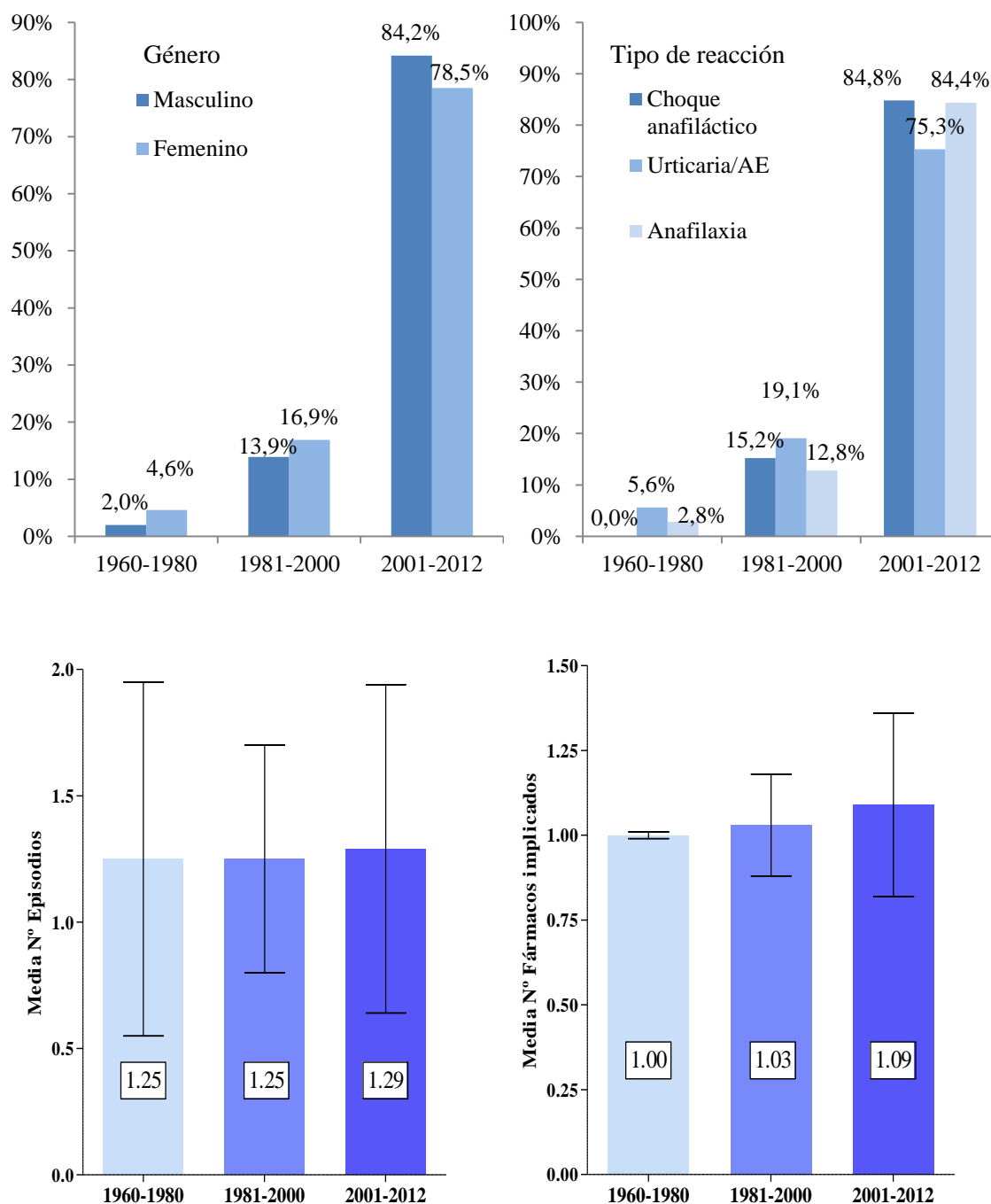


Gráfico 28: Comparación del género, tipo de reacción, nº de episodios y nº de fármacos implicados

3.2 Análisis comparativo en función del diagnóstico

a) Última reacción alérgica de 1960 a 1980

De los 8 pacientes incluidos 7 tuvieron una reacción con RC (87.5%), mientras que en 1 paciente presentó una reacción selectiva a AX (12.5%). Cabe destacar que en la realización de pruebas diagnósticas, la prueba intraepidérmica tanto con BP, como con PPL y MDM fueron negativas en todos los casos y 4 pacientes se diagnosticaron por ID a BP, dos pacientes por IgE positiva BPO-PLL y un paciente por PEC con BP y otro por PEC con AX.

b) Última reacción alérgica de 1981 a 2000

Se diagnosticaron 17 pacientes de reacción selectiva a AX (47.2%), 16 pacientes de reacción con RC (44.4%), 1 paciente de reacción selectiva a ceftazidima (2.8%), y en 2 pacientes no se pudo llegar a un diagnóstico concluyente (5.6%). Se diagnosticaron por pruebas cutáneas 34 pacientes (BP=10, PPL=4; MDM=4; AX=16), por determinación de IgE a BPO-PLL 9 pacientes y a AXO-PLL en 12, y 9 por PEC (BP=1; AXO=7; Ceftazidima=1).

c) Última reacción alérgica de 2001 a 2012

Se diagnosticaron 85 pacientes de reacción selectiva a AX (45.5%), 45 de reacción con RC (24.1%), 23 de reacción selectiva a CLV (12.3%), 10 de reacción selectiva a cefalosporinas (6 cefuroxima (3.2%), 2 cefazolina (1.1%), 1 cefaclor (0.5%), 1 cefalosporina no especificada (0.5%)), 1 de selectiva a cloxacilina (0.5%), 1 de selectiva a piperacilina-tazobactam (0.5%), 2 pacientes de alergia a AX-CLV (1.1%) y en 20 pacientes no se pudo realizar un diagnóstico concluyente (10.7%).

El diagnóstico se realizó mediante pruebas cutáneas con resultado positivo en 117 pacientes (BP=28; PPL=9; MDM=10; AXO=61; CLV=9) por IgE a BPO-PLL 30 pacientes y a AXO-PLL 46 pacientes, por PEC a 36 pacientes (BP=1; AXO=21; AX-CLV=7; Cloxacilina=1; Piperacilina=1; cefadroxilo=1; cefuroxima=4).

Durante estos tres periodos, se produjo un cambio significativo en el diagnóstico de confirmación ($P=0.001$), destacando la disminución del porcentaje de casos de alérgicos con RC en el segundo y tercer periodo respecto al primer periodo y aumentando el de selectivos en el último periodo como se observa en la gráfica 29.

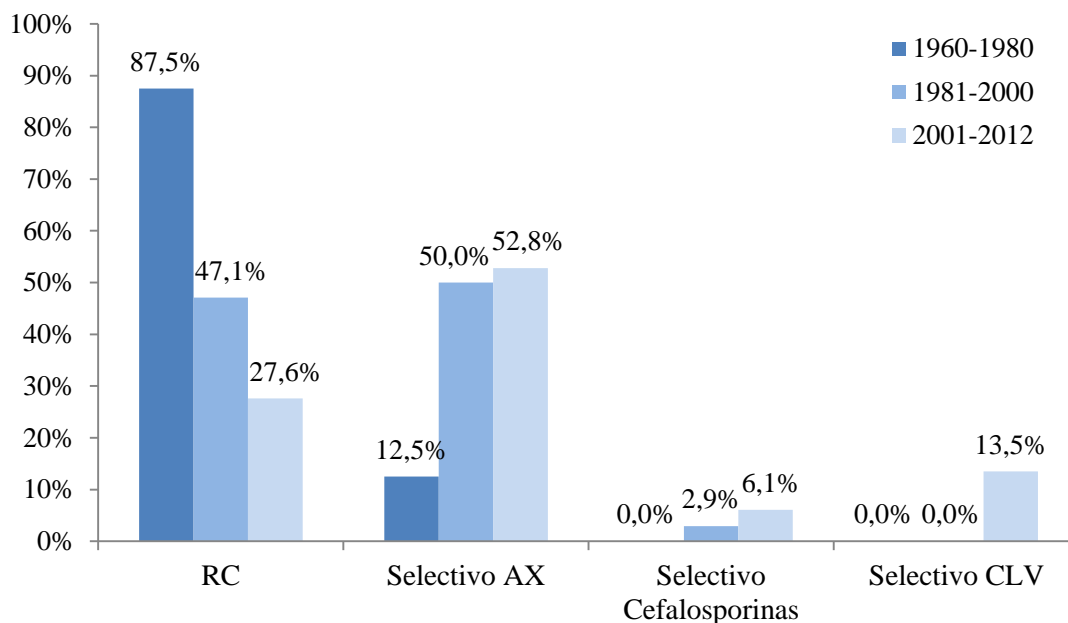


Gráfico 29: Comparaciones grupos diagnósticos en los diferentes periodos evolutivos

Respecto a los métodos diagnósticos, no se demostró significación estadística entre las pruebas intraepidérmicas con BP ($P=0.086$), PPL ($P=0.242$) ni MDM ($P=0.133$) mientras que en el caso de las ID con BP hasta 1980 se mostró una mayor frecuencia de positivos y se comprobó que a partir del año 1981 en adelante la frecuencia de positivos fue menor ($P=0.004$). La misma tendencia se detectó con la ID con BP repetida al mes para la realización de reevaluación ($P=0.036$) (Gráfico 30).

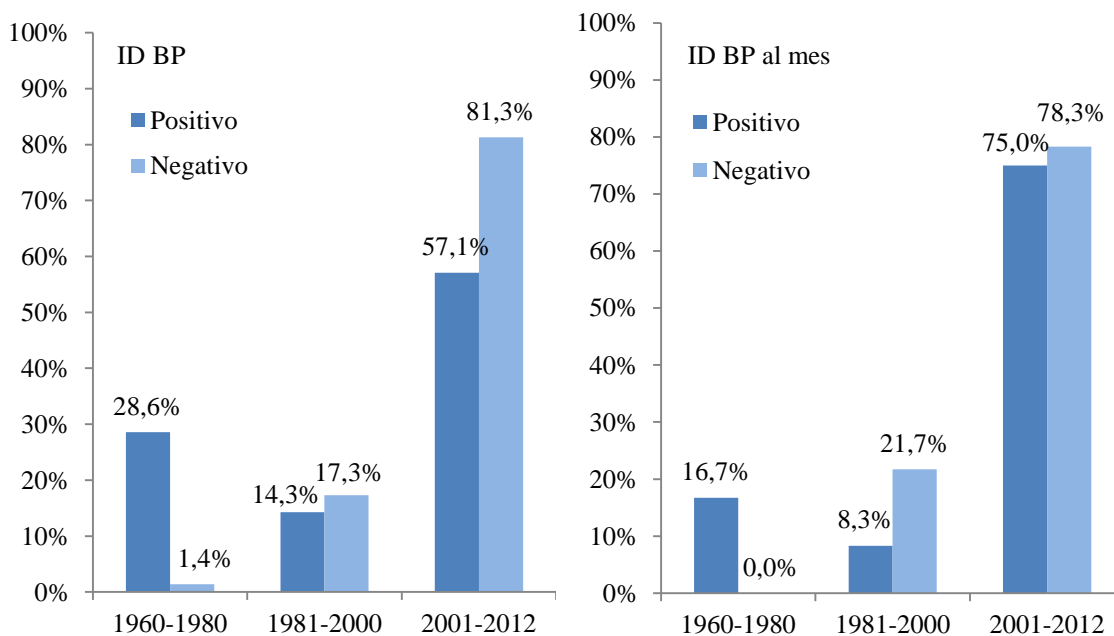


Gráfico 30: Comparaciones de ID con BP al inicio y al mes en los diferentes periodos evolutivos

Con las pruebas intraepidérmicas a AX en el tercer periodo se encontró una mayor frecuencia de positivos que en el primer y segundo periodo ($P=0.003$) y con la ID con AX se mostró en el segundo periodo de tiempo una mayor frecuencia de positivos que en el primer y tercer periodo ($P=0.024$) (Gráfica 31).

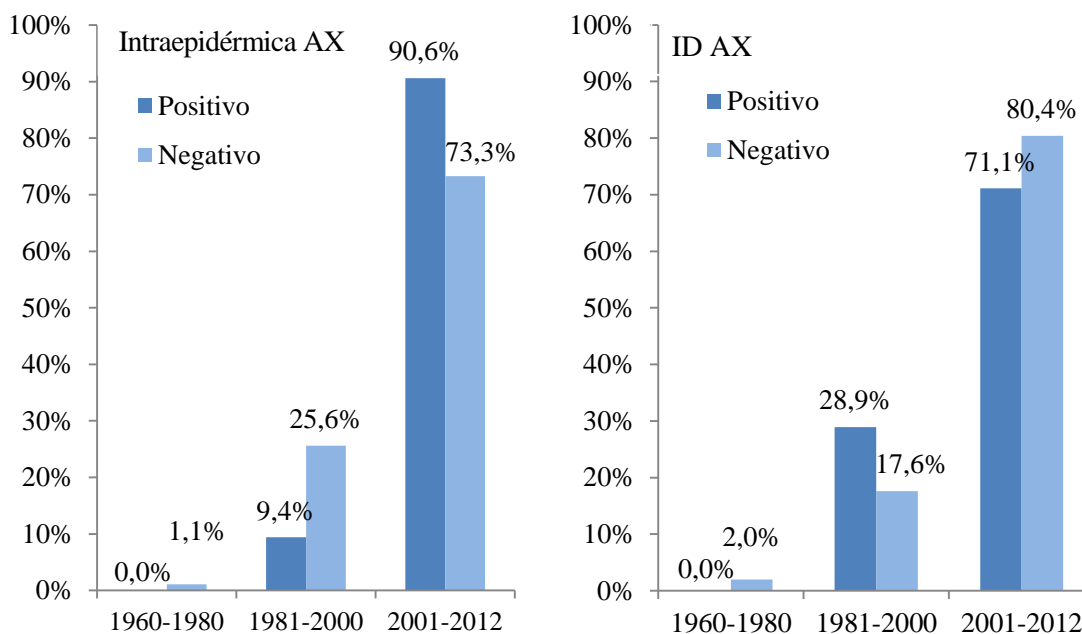


Gráfico 31: Comparación de intraepidérmica e ID con AX en los diferentes periodos evolutivos

En cuanto a las pruebas cutáneas intraepidérmicas e ID con CLV sus resultados no mostraron diferencias entre los distintos periodos ($P=0.161$; $P=0.642$ respectivamente).

Respecto a las pruebas *in vitro*, la determinación de IgE específica a BPO-PLL fue muy significativa ($P=0.004$) con una mayor frecuencia de positivos en el primer periodo y menor en el tercero como se observa en la gráfica 32. La IgE específica a AXO no presentó diferencias significativas entre los diferentes periodos ($P=0,382$).

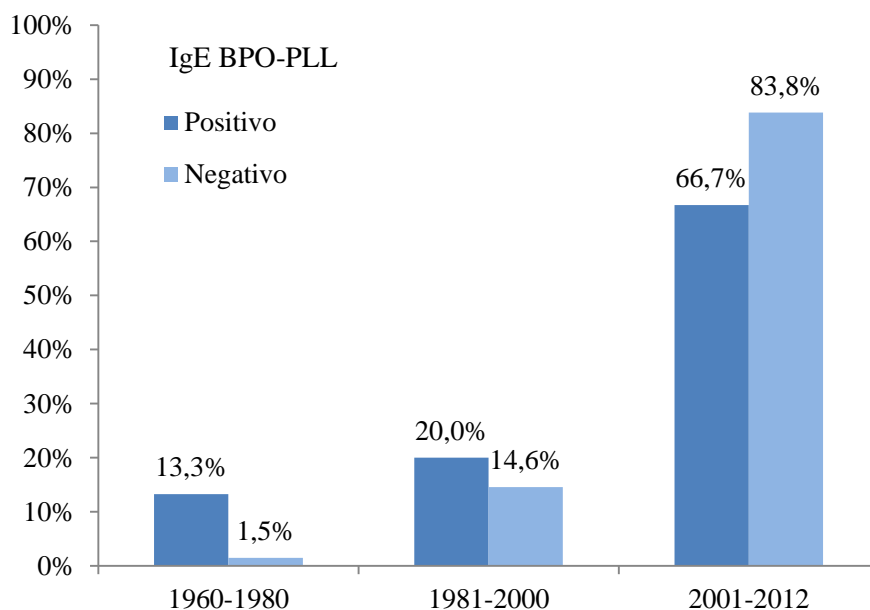


Gráfico 32: Comparación determinación de IgE BPO-PPL en los diferentes periodos

Las PEC mostraron significación estadística ($P=0.026$) solo en el caso de la BP con una mayor frecuencia de negativos a partir del año 2000 reflejado en la gráfica 33. No habiendo diferencias con la realización de PEC a AX ($P=0.384$) ni con PEC a AX-CLV ($P=0.181$) entre los distintos periodos.

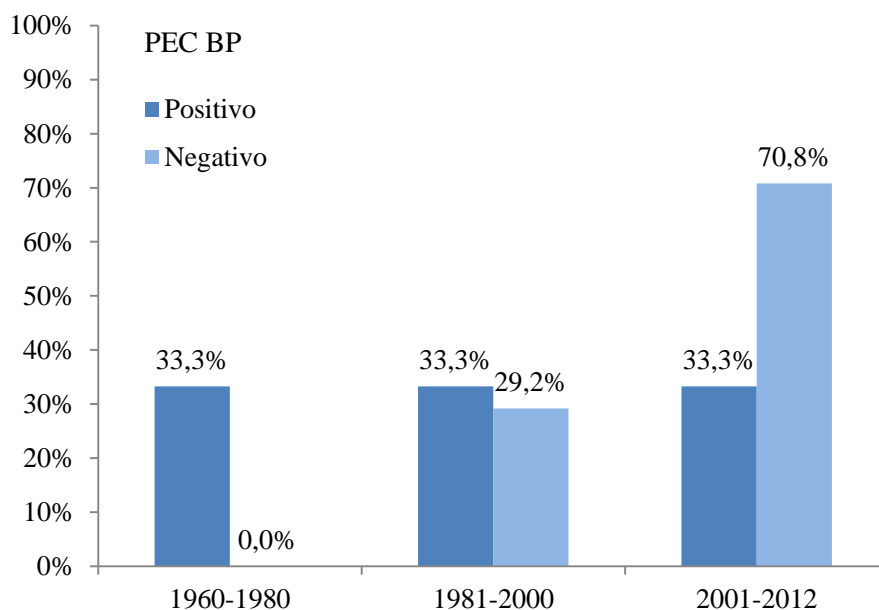


Gráfico 33: Comparación de la PEC con BP en los diferentes periodos evolutivos

4. PAPEL DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS CON BP EN EL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON REACCIONES INMEDIATAS A ANTIBIÓTICOS BL.

Como se ha visto en los resultados de los objetivos anteriores la AX y AX-CLV son los fármacos más frecuentemente implicados en la reacción. En los últimos años, exactamente desde 2011, ha variado la composición del determinante menor de la BP y en su composición ya no incluye BP. Por ello de forma empírica se está volviendo a utilizar la BP como tal en la realización de pruebas cutáneas a BL, desconociéndose en nuestra población cual es la S y E. Por ello nos planteamos evaluar este aspecto en detalle.

Desde enero a septiembre de 2014 en la unidad de alergia a medicamentos del HRUM de forma prospectiva, se evaluaron 106 pacientes con historia clínica de reacción alérgica inmediata a BL. De estos finalmente se incluyeron 97 pacientes ya que 9 pacientes no completaron el estudio por diferentes motivos (5 por motivos laborales de horario, 3 por miocardiopatía grave y 1 paciente por tener un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) <80%). Tras realizar el estudio siguiendo el protocolo propuesto por EAACI⁸⁶, finalmente 23 (23.71%) pacientes se confirmaron como alérgicos a BL, y se clasificaron como selectivos (pacientes que responden a un derivado BL pero toleran la administración de BP y/o AX) o con RC (pacientes que responden a BP). El objetivo de este estudio fue analizar el papel que aportaban las pruebas cutáneas con BP en el diagnóstico.

4.1 Características clínico-demográficas de los pacientes incluidos

Los 23 pacientes con diagnóstico confirmado tenían una edad media de 44.43 años (mín= 18; máx.= 69). El intervalo de tiempo medio desde la reacción hasta el estudio fue de 9,5 meses (min= 0.25 meses; máx.=406 meses). El fármaco implicado fue AX-CLV en 15 pacientes, AX en 3, cefalosporinas en 2, un BL desconocido en 2, y BP en 1 paciente. La mayoría (N=22) de los pacientes presentaron una reacción inmediata, 13 (59.1%) anafilaxia, 8 (36.4%) urticaria/AE, y no determinada en 1 (4.54%); y solo 1 paciente presentó una reacción no inmediata, siendo un EMP.

Con respecto al resultado de los métodos diagnósticos en los 22 pacientes con reacción inmediata, 12 tuvieron una prueba cutánea positiva (6 a AX, 2 a CLV, 2 a MDM, 1 a PPL y 1 a cefalosporina), 9 tuvieron un TAB positivo (5 a CLV, 2 a AX y 2 a cefalosporina) y 8 una PEC positiva (4 a BP y 4 a AX), un único paciente presentó ImmunoCAP positivo, en este caso a AX. En el paciente que había presentado una

reacción no inmediata el diagnóstico se realizó al presentar a las 24 horas de PEC con AX-CLV un cuadro de EMP e ID positiva tardía a AX.

Los pacientes se clasificaron en selectivos a AX (N=9, 39.1%), pacientes con reactividad cruzada (N=7, 30.4%), selectivos a CLV (N=5, 21.7%) y selectivos a cefalosporinas (N=2, 8.7%) (Ver Tabla 17)

	Edad	Fármaco implicado	Reacción	IRE (meses)	Tipo	PC	CAP	TAB	PEC	Diagnóstico
1	57	AX-CLV	U	3	I	(+)MDM	(-)	(-)	NR	RC
2	18	AX-CLV	EMP	10	NI	(+)AX	(-)	(-)	(-)BP	SAX
3	40	AX	A	120	I	(-)	(-)	(-)	(-)BP (+)AX	SAX
4	55	AX-CLV	U	9	I	(-)	(-)	(-)	(-)BP (+)AX	SAX
5	57	AX-CLV	A	24	I	(+)CLV	(-)	(+)CLV	(-)BP (-)AX	SCLV
6	22	AX-CLV	A	1	I	(+)BP	(-)	(+)CLV	(-)BP (-)AX	SCLV
7	38	BL	U	60	I	(-)	(-)	(+)CLV	(-)BP (-)AX	SCLV
8	26	AX-CLV	U	3	I	(-)	(-)	(+)CLV	(-)BP (-)AX	SCLV
9	47	AX-CLV	A	1	I	(+)AX	(-)	(+)AXO	(+)BP	RC
10	67	AX	A	60	I	(+)PPL	(-)	(-)	NR	RC
11	66	BL	ND	ND	I	(+)MDM	(-)	(-)	NR	RC
12	61	AX-CLV	U	1	I	(-)	(-)	(-)	(+)BP	RC
13	52	AX-CLV	A	0.25	I	(-)	(-)	(+)AXO	(+)BP	RC
14	45	AX-CLV	A	1	I	(+)AX	(-)	(-)	(-)BP	SAX
15	69	AX-CLV	U	264	I	(+)AX	(-)	(-)	(-)BP	SAX
16	65	BP	U	168	I	(-)	(-)	(-)	(+)BP	RC
17	19	AX-CLV	A	12	I	(+)CLV	(-)	(+)CLV	(-)BP (-)AX	SCLV
18	52	AX-CLV	A	24	I	(-)	(-)	(-)	(-)BP (+)AX	SAX
19	35	CEF	A	406	I	(-)	(-)	(+)CEF	(-)BP (-)AX	SCEF
20	32	CEF	A	2	I	(+)CEF	(-)	(+)CEF	(-)BP (-)AX	SCEF
21	50	AX-CLV	A	6	I	(+)AX	(-)	(-)	(-)BP	SAX
22	18	AX-CLV	A	12	I	(-)	(-)	(-)	(-)BP (+)AX	SAX
23	31	AX	U	8	I	(+)AX	(+)	(-)	(-)BP	SAX

Tabla 17: Características clínicas y pruebas diagnósticas

IRE: intervalo reacción-estudio (meses); PC: pruebas cutáneas; CAP: IgE específica; TAB: Test activación eosinófilos; PEC: Prueba exposición controlada; AX: amoxicilina; AX-CLV: amoxicilina-ácido clavulánico; BL: betalactámico; BP: bencilpenicilina; CEF: Cefalosporina; A: anafilaxia; U:Urticaria; ND: No definida; NR: No Realizada; I:Inmediata; NI: No inmediata; RC: Reactividad Cruzada; SAX: Selectivo amoxicilina; SCLV: Selectivo clavulánico; SCEF: selectivo cefalosporina

4.2 Valor de la BP como reactivo de pruebas cutáneas

De forma sistemática y prospectiva en todos los pacientes estudiados (N=97) se realizaron pruebas intraepidérmicas con BP, seguida de ID si esta fue negativa. Las pruebas cutáneas fueron positivas en dos pacientes, que tras completar el estudio

presentaron buena tolerancia a BP en la PEC, uno fue diagnosticado como no alérgico y el otro como selectivo a CLV. El resto de pacientes incluidos que presentaban reactividad cruzada presentaron esta prueba negativa.

Por lo cual, en el grupo de pacientes estudiados la S y E de la prueba cutánea con BP fue del 0% (0-21.9 IC95%) y 97.5% (90.3-99.6 IC95%) respectivamente. El valor predictivo positivo (VPP) de la prueba fue del 0% (0-80.2 IC95%) y el valor predictivo negativo (VPN) fue del 81.1% (71.4-88.1 IC95%).

5. ESTUDIAR EL PAPEL DEL TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS EN EL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON REACCIONES INMEDIATAS A ANTIBIÓTICOS BL, MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO.

Como se deriva de los resultados obtenidos en los objetivos anteriores, actualmente la AX-CLV es uno de los antibióticos BL que con más frecuencia inducen reacciones de hipersensibilidad inmediata. El diagnóstico de estas reacciones tienen la dificultad añadida de que en muchas ocasiones las reacciones son graves, de que el paciente toma dos derivados BL de forma simultánea y de que no existen métodos de cuantificación de IgE específica para el CLV. En los últimos años el TAB ha emergido como un método *in vitro* prometedor para el diagnóstico de estos pacientes.

Por ello y dado que las reacciones inmediatas tras la administración de AX-CLV son las que más incertidumbre generan, durante los años 2014 y 2015 se seleccionaron en la unidad de alergia a medicamentos del HRUM, una muestra de 35 pacientes que habían presentado reacción tras la toma de AX-CLV, para estudiar el valor de las pruebas *in vivo* e *in vitro* (TAB) en el diagnóstico. Así mismo se reclutaron 15 controles sin historia de alergia a BL y con tolerancia comprobada a los mismos.

5.1 Estudio descriptivo clínico y diagnóstico

De los 35 pacientes, 26 eran mujeres (74.3%) y 9 eran hombres (25.7%), con una edad media 42.54 años (mín=19; máx=69).

El tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización del estudio *in vitro* mediante TAB fue de 0 a 6 meses en 11 pacientes, de 7 a 12 meses en 4 pacientes, de 13 a 24 meses en 3 pacientes y más de 24 meses en 14 pacientes. En 3 pacientes no se contabilizó el tiempo transcurrido.

El tiempo transcurrido desde la toma del fármaco hasta la aparición de la reacción fue de 0-15 minutos en 22 pacientes, de 16-30 minutos en 5 pacientes, de 31-60 minutos en 3 pacientes y más de 60 minutos en 2 pacientes. El tipo de reacción fue anafilaxia en 26 pacientes, urticaria/AE en 4 pacientes, AE en 3 pacientes y choque anafiláctico en 2 pacientes.(Tabla 18).

De los 35 pacientes, 14 fueron diagnosticados de alérgicos selectivos a AX (Grupo A) y 21 selectivos a CLV (Grupo B). A estos, se suma un grupo de 15 controles sanos (Grupo C).

Paciente	Grupo	Sexo	Edad	Fármaco	IRE (meses)	Tiempo reacción (minutos)	Reacción
1	A	F	17	AX-CLV	0-6	<60	Anafilaxia
2	A	F	25	AX-CLV	7-12	0-15	Anafilaxia
3	A	F	68	ND	ND	ND	Anafilaxia
4	A	M	49	AX-CLV	0-6	16-30	Anafilaxia
5	A	F	24	AX-CLV	ND	0-15	Anafilaxia
6	A	F	46	AX-CLV	0-6	16-30	Anafilaxia
7	A	M	56	AX-CLV	0-6	ND	AE
8	A	M	55	AX-CLV	7-12	31-60	Anafilaxia
9	A	F	45	AX-CLV	0-6	0-15	Anafilaxia
10	A	F	24	AX-CLV	0-6	>60	Anafilaxia
11	A	F	35	AX-CLV	0-6	0-15	Anafilaxia
12	A	M	27	AX-CLV	0-6	0-15	Anafilaxia
13	A	F	52	AX-CLV	13-24	0-15	Anafilaxia
14	A	F	50	AX-CLV	0-6	0-15	Anafilaxia
15	B	M	57	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
16	B	F	50	AX-CLV	7-12	0-15	Anafilaxia
17	B	M	61	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
18	B	F	26	AX-CLV	13-24	ND	Anafilaxia
19	B	F	69	AX-CLV	>24	16-30	Anafilaxia
20	B	F	38	AX-CLV	ND	16-30	CA
21	B	F	41	AX-CLV	>24	0-15	U/AE
22	B	M	36	AX-CLV	>24	0-15	U/AE
23	B	F	43	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
24	B	F	36	AX-CLV	>24	0-15	CA
25	B	M	48	AX-CLV	>24	16-30	Anafilaxia
26	B	M	19	AX-CLV	7-12	0-15	Anafilaxia
27	B	F	54	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
28	B	F	54	AX-CLV	>24	0-15	AE
29	B	F	49	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
30	B	F	48	AX-CLV	13-24	31-60	Anafilaxia
31	B	F	25	AX-CLV	>24	0-15	Anafilaxia
32	B	F	53	AX-CLV	>24	0-15	AE
33	B	F	25	AX-CLV	0-6	31-60	U/AE
34	B	F	22	AX-CLV	0-6	0-15	Anafilaxia
35	B	F	62	AX-CLV	>24	0-15	U/AE

Tabla 18: Características clínicas de los pacientes

IRE: Intervalo reacción-estudio; F: Femenino; M: Masculino; AX-CLV: amoxicilina-ácido clavulánico; CA: Choque anafiláctico; U:Urticaria; AE: Angioedema; ND: No definida;

5.1.1 Grupo A: Alérgicos selectivos a Amoxicilina

De los 14 pacientes con diagnóstico clínico de alergia a AX, 13 de ellos habían tomado AX-CLV y un paciente no especificó el fármaco con el que había tenido la reacción. En todos los pacientes la reacción fue de tipo anafiláctico, menos en uno que presentó un AE (Ver tabla 18).

En primer lugar, se realizaron pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina. En los 14 pacientes el resultado con PPL fue negativo, mientras que con DM en 13 pacientes resultó negativo y en un paciente positivo que posteriormente en PEC con PV, presentó buena tolerancia, al igual que en otros 10 pacientes.

A continuación, se realizaron pruebas cutáneas con AX en 13 pacientes (92.8%) con resultado positivo en 8 pacientes (57.1%) y negativo en 5 pacientes (35.7%), y pruebas cutáneas con CLV en 12 pacientes con resultado negativo (Gráfico 34).

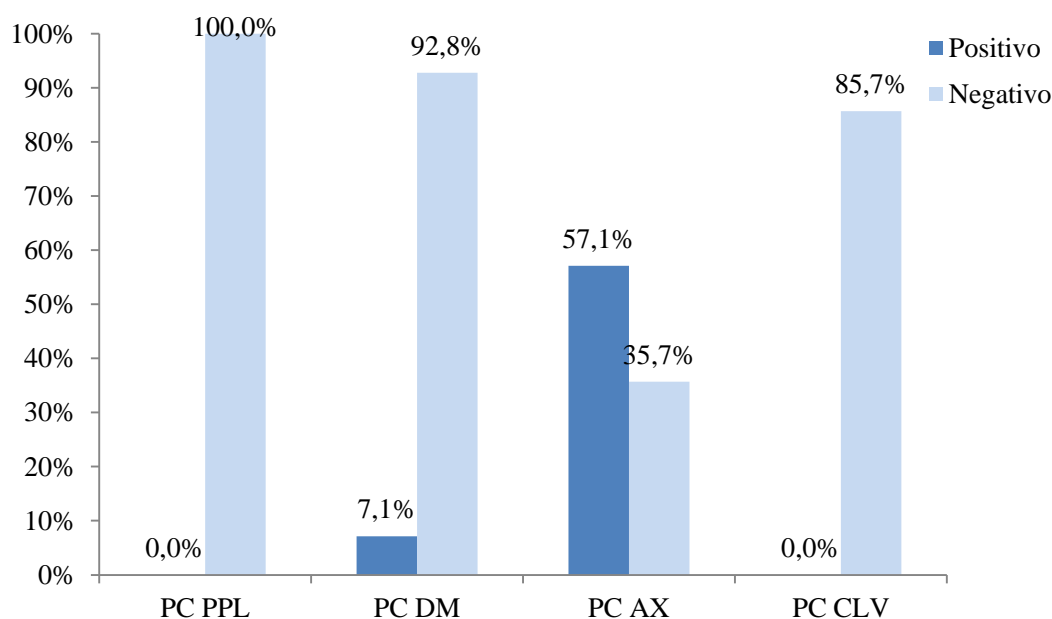


Gráfico 34: Resultados de pruebas cutáneas en grupo A

En 4 pacientes (28.6%) se realizó la PEC con AX con resultado positivo (1 de ellos confirmó el resultado positivo del test cutáneo, y el resto se diagnosticó de alergia a AX). En 11 pacientes se realizó PEC con PV con resultado negativo en todos ellos (Tabla 19).

P	Pruebas cutáneas				PEC			CAP		Diagnóstico
	PPL	DM	AX	CLV	PV	AX	AX-CLV	BP	AX	
1	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos	NR	0	0	Selectivo AX
2	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	0	0	Selectivo AX
3	Neg	Neg	Pos	Neg	NR	NR	NR	0	0	Selectivo AX
4	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	NR	0	0.41	Selectivo AX
5	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	NR	0	1.14	Selectivo AX
6	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	NR	0	0	Selectivo AX
7	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	NR	NR	0	0	Selectivo AX
8	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	0	0	Selectivo AX
9	Neg	Neg	Pos	NR	NR	NR	NR	0	0	Selectivo AX
10	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	NR	0	0	Selectivo AX
11	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	NR	0	0.95	Selectivo AX
12	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	NR	0	0	Selectivo AX
13	Neg	Neg	NR	NR	Neg	Pos	NR	0	0	Selectivo AX
14	Neg	Neg	Pos	Neg	NR	NR	NR	0	0	Selectivo AX

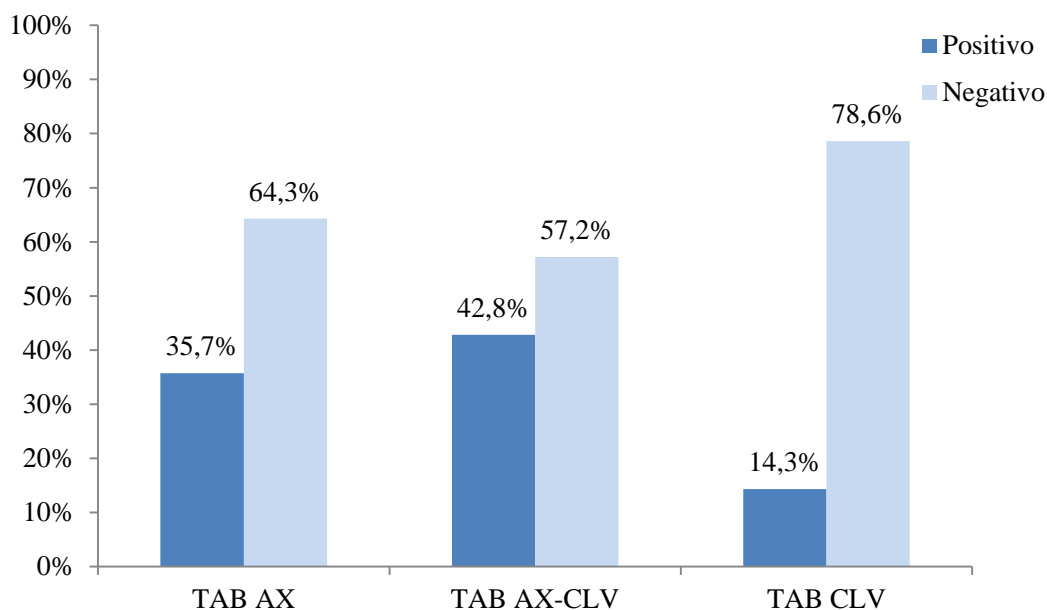
Tabla 19: Características diagnósticas de los pacientes con alergia selectiva a AX

CAP: IgE específica; PEC: Prueba exposición controlada; PPL: determinantes mayores penicilina; DM: determinante menor penicilina; AX: amoxicilina; BP: bencilpenicilina; PV: penicilina V; CLV: ácido clavulánico; NR: No Realizada; Pos: positivo; Neg: negativo

Pruebas *In vitro*

La determinación de IgE específica a AXO resultó positiva en 3 pacientes (21.4%) de los 14 del grupo.

Se realizó así mismo TAB a AX en los 14 pacientes con diagnóstico de alergia a AX con un índice de estimulación de basófilos >2 (positivo) en 5 pacientes (35.7%) y negativo en los otros 9. El TAB frente a AX-CLV en los 14 pacientes resultó positivo en 6 pacientes (42.8%; 4 de ellos positivos AX) y negativo en 8 pacientes (Gráfico 35).



Gráfica 35: Resultados del TAB en grupo A

El TAB frente a CLV se realizó en 13 pacientes con resultado positivo en 2 de ellos (14.3%) y negativo en los otros 11 pacientes (Tabla 20).

P	Basotest						Diagnóstico
	AX	IE	AXCLV	IE	CLV	IE	
1	Pos	2.66	Pos	2.35	Neg	0.52	Selectivo AX
2	Neg	0.54	Neg	0.66	Neg	1.14	
3	Neg	1.45	Neg	1.20	Neg	0.57	
4	Neg	1.08	Neg	0.67	Neg	0.60	
5	Neg	0.72	Neg	0.51	Neg	1.37	
6	Pos	2.50	Pos	2.92	Neg	1.56	
7	Neg	0.88	Neg	0.73	Neg	0.57	
8	Pos	2.8	Pos	2.05	NR	NR	
9	Neg	0.67	Neg	0.92	Neg	0.85	
10	Pos	2.33	Neg	1.48	Neg	1.39	
11	Neg	0.71	Pos	2.04	Pos	3.54	
12	Pos	2.89	Pos	3.77	Pos	3.75	
13	Neg	1.87	Pos	2.11	Neg	1.04	
14	Neg	0.29	Neg	0.22	Neg	0.41	

Tabla 20: Resultados del Basotest expresado como índice de estimulación en alérgicos selectivos a AX
AX: amoxicilina; AX-CLV: amoxicilina-ácido clavulánico; CLV: ácido clavulánico; IE: Índice de estimulación; NR: No Realizada; Pos: positivo; Neg: negativo

5.1.2 Grupo B: Alérgicos selectivos a ácido clavulánico

De los 21 pacientes con diagnóstico clínico de alergia a CLV, en todos ellos el fármaco inductor de la reacción había sido la AX-CLV. El tipo de reacción que presentaron fue anafilaxia en 13 pacientes, 2 pacientes con choque anafiláctico, 4 pacientes con urticaria/AE y 2 pacientes con AE (Tabla 18).

En primer lugar, se realizaron pruebas cutáneas con los determinantes de la penicilina (PPL y DM) en los 21 pacientes con resultado negativo en todos ellos. A continuación se realizaron pruebas cutáneas con AX en 21 pacientes con resultado negativo en todos ellos. Y pruebas con CLV en 19 pacientes con resultado positivo en 14 pacientes (66,7%) y negativo en 5 de ellos (Gráfico 36).

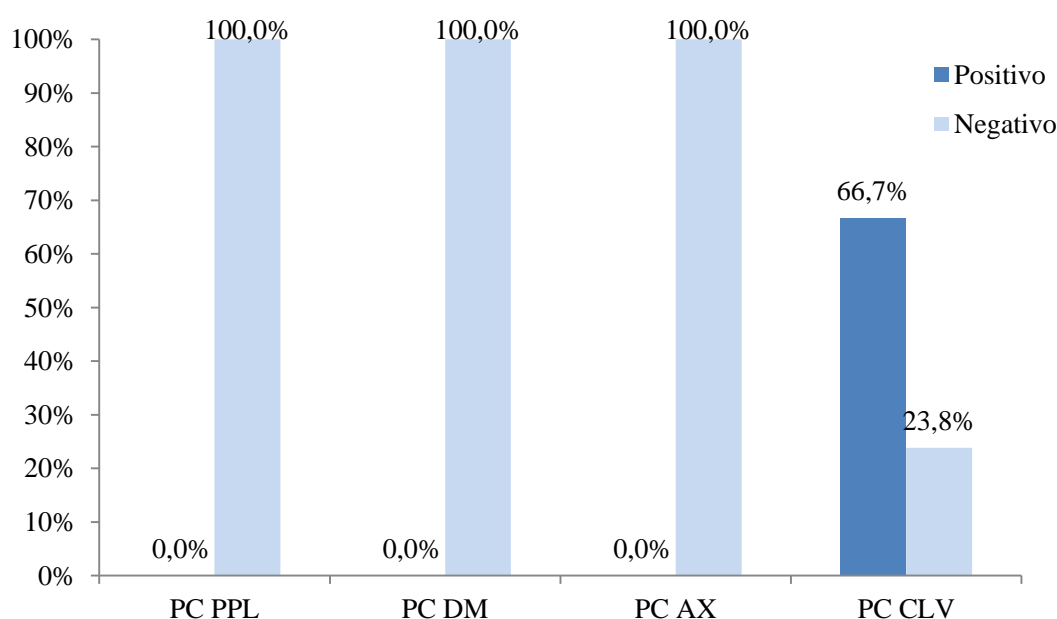


Gráfico 36: Resultados de pruebas cutáneas en grupo B

Se realizó PEC con PV en 13 pacientes con buena tolerancia a la misma. Así mismo, en 18 pacientes se realizaron PEC con AX con resultado negativo en todos ellos. En un único paciente se realizó PEC con AX-CLV con resultado positivo, este paciente había tenido buena tolerancia tanto con AX como con PV (Tabla 21).

P	Pruebas cutáneas				PEC			CAP		Diagnóstico
	PPL	DM	AX	CLV	PV	AX	AX-CLV	BP	AX	
15	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
16	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
17	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
18	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
19	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	NR	0	0	Selectivo CLV
20	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
21	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV

P	Pruebas cutáneas				PEC			CAP		Diagnóstico
	PPL	DM	AX	CLV	PV	AX	AX-CLV	BP	AX	
22	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
23	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
24	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
25	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
26	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
27	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
28	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
29	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	0	0	Selectivo CLV
30	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
31	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	NR	0	0	Selectivo CLV
32	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
33	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
34	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Neg	NR	0	0	Selectivo CLV
35	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	NR	0	0	Selectivo CLV

Tabla 21: Características diagnósticas de los pacientes con alergia selectiva a CLV

CAP: IgE específica; PEC: Prueba exposición controlada; PPL: determinantes mayores penicilina; DM: determinante menor penicilina; AX: amoxicilina; BP: bencilpenicilina; PV: penicilina V; CLV: ácido clavulánico; NR: No Realizada; Pos: positivo; Neg: negativo

Pruebas *In vitro*

La determinación de IgE específica a AXO fue negativa en todos los casos.

Se realizó TAB frente a AX en los 21 pacientes con resultado negativo en todos ellos, el TAB frente a AX-CLV resultó positivo en 3 pacientes y negativo en 18 pacientes. El TAB frente a CLV fue positivo en 8 pacientes y negativo en 13 de ellos (Tabla 22).

P	Basotest						Diagnóstico
	AX	IE	AXCLV	IE	CLV	IE	
15	Neg	1.49	Neg	0.63	Pos	2.13	Selectivo CLV
16	Neg	0.96	Neg	0.38	Pos	3.05	
17	Neg	0.61	Neg	0.58	Pos	2.28	
18	Neg	0.90	Neg	1.49	Neg	1.88	
19	Neg	0.27	Neg	0.39	Neg	0.64	
20	Neg	1.09	Neg	0.87	Neg	1.08	
21	Neg	0.29	Neg	1.07	Neg	1.65	
22	Neg	0.24	Neg	0.75	Neg	0.64	
23	Neg	0.18	Neg	0.53	Neg	0.76	
24	Neg	1.23	Pos	3.07	Pos	3.17	
25	Neg	0.36	Neg	0.69	Neg	1.23	
26	Neg	1.82	Neg	0.41	Pos	5.22	
27	Neg	0.80	Neg	1.06	Neg	1.35	
28	Neg	0.19	Neg	0.34	Neg	1.44	
29	Neg	0.42	Neg	0.92	Neg	1.30	
30	Neg	0.23	Pos	2.50	Pos	3.20	
31	Neg	0.92	Neg	0.67	Neg	0.72	
32	Neg	0.80	Pos	3.20	Pos	3.60	
33	Neg	0.48	Neg	0.54	Neg	0.74	
34	Neg	0.37	Neg	1.00	Pos	2.18	
35	Neg	0.45	Neg	0.57	Neg	0.97	

Tabla 22: Resultados del Basotest expresado como índice de estimulación (IS)

AX: amoxicilina; AX-CLV: amoxicilina-ácido clavulánico; CLV: ácido clavulánico; IE: Índice de estimulación; NR: No Realizada; Pos: positivo; Neg: negativo

5.1.3 Grupo C: Controles sanos

Se estudió a 15 sujetos en los que se demostró buena tolerancia tras la toma de AX-CLV.

A todos ellos se les realizó TAB frente a AX, AX-CLV y CLV. El resultado fue negativo en todos los pacientes tanto con AX como con AX-CLV, sin embargo en el caso del CLV, en un paciente resultó positivo con un IE 2.75, que resultó ser un falso positivo al presentar buena tolerancia al fármaco.(Tabla 23).

P	Basotest						Grupo
	AX	IE	AXCLV	IE	CLV	IE	
1	Neg	0,45	Neg	0,45	Neg	0,85	Controles
2	Neg	0,54	Neg	0,63	Neg	0,44	
3	Neg	0,34	Neg	0,77	Neg	0,57	
4	Neg	0,38	Neg	0,37	Neg	0,93	
5	Neg	0,17	Neg	0,27	Neg	1,42	
6	Neg	0,32	Neg	0,66	Neg	1,18	
7	Neg	0,63	Neg	0,84	Neg	1,39	
8	Neg	0,40	Neg	0,42	Neg	0,73	
9	Neg	0,46	Neg	1,30	Pos	2,75	
10	Neg	0,71	Neg	0,74	Neg	0,75	
11	Neg	0,30	Neg	0,54	Neg	0,68	
12	Neg	0,86	Neg	0,80	Neg	0,58	
13	Neg	0,31	Neg	0,24	Neg	0,62	
14	Neg	0,86	Neg	0,53	Neg	0,63	
15	Neg	0,83	Neg	0,91	Neg	0,88	

Tabla 23: Resultados del Basotest expresado como índice de estimulación (IS) en grupo control.
AX: amoxicilina; AX-CLV: amoxicilina-ácido clavulánico; CLV: ácido clavulánico; IE: Índice de estimulación; Pos: positivo; Neg: negativo

5.2 Comparación del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y resultado de las pruebas *in vivo* e *in vitro*

Un dato importante durante el estudio diagnóstico de alergia a BL es el tiempo transcurrido desde la reacción hasta que se inicia el mismo, ya que durante el primer año tras la reacción se produce un aclaramiento de la IgE específica, lo que dificulta aún más el proceso si se retrasa en el tiempo.

Si se compara el tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización de las pruebas, se encuentran diferencias significativas ($P < 0,001$) respecto a la positividad en pruebas cutáneas con AX, existiendo un mayor porcentaje de positivos si se realizan en los 6 primeros meses tras la reacción y un mayor número de negativos si estas se realizan más allá de los 24 meses.

Respecto a la PEC con AX hay diferencias significativas respecto al intervalo de tiempo hasta el estudio si este se realiza antes del primer año tras la reacción ($P = 0,001$).

No se han encontrado diferencias significativas entre el intervalo de tiempo hasta el estudio y la PEC a AX-CLV ($P=1.000$)

En el caso de la realización del TAB con AX y el tiempo transcurrido hasta el estudio, a partir de los 24 meses el 100% de las pruebas resultaron ser negativas ($P=0,049$).

En el caso de las pruebas cutáneas con CLV si existe diferencia significativa ($P=0,02$) con mayor número de positivos en los primeros 6 meses tras la reacción.

En el TAB AX-CLV y CLV no se han encontrado diferencias significativas del resultado de estos y el intervalo de tiempo hasta el estudio ($P=0.228$; $P= 0.881$ respectivamente).

5.3 Valor de las pruebas *in vivo* e *in vitro* en el diagnóstico y relación entre ellas

La valoración del TAB de forma global con el grupo control obtiene una S 42.9% (IC95% 28%-59.1%) y una E 93.3% (IC95% 70.2%-98.8%). El VPP fue 93.8% (IC95% 71.7%-98.9%) y el VPN 41.2% (IC95% 26.4%-57.8%). La proporción de falsos positivos (FP) fue 6.7% (IC95% 1.2%-29.8%) y la proporción de falsos negativos (FN) 57.1% (IC95% 40.9%-72%).

Si se compara de forma global un resultado positivo en el TAB con las pruebas cutáneas, la S del primero fue del 39.1% (IC95% 22.2%-59.2%), con una E del 74.1% (IC 95% 55.3%-86.8%). El VPP de la prueba fue de 56.3% (IC95% 33.2%-76.9%) y el VPN 58.8% (IC95% 42.2-73.6%). Los FP del 25.9% (IC95% 13.2%-44.7%) y los FN del 60.9% (IC 95% 40.8%-77.8%).

Si se realiza de forma global la comparación de TAB con las PEC que consideramos el patrón oro, la S fue del 60% (IC95% 23.1-88.2%) con una E 71.1% (IC95% 56.6%-82.3%). El VPP fue del 18.8% (IC95% 6.6%-43%), el VPN fue 94.1% (IC95% 80.9%-98.4%), los FP 28.9% (IC95% 17.7%-43.4%) y los FN 40% (IC95% 11.8%-76.9%).

	TAB	TAB vs PC	TAB vs PEC	TAB vs CAP
Sensibilidad (S)	42.9%	39.1%	60%	33.3%
Especificidad (E)	93.3%	74.1%	71.1%	68.1%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	93.8%	56.3%	18.8%	6.3%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	41.2%	58.8%	94.1%	94.1%

Tabla 24: Valor del TAB de forma global

TAB: Test de activación de basófilos; PC: Pruebas cutáneas; PEC: Pruebas de exposición controlada;

Si esta comparación se realiza con el CAP la S fue del 33.3% (IC95% 6.1%-79.2%), la E fue 68.1% (IC95% 53.8%-79.6%), el VPP fue 6.3% (IC95% 1.1%-28.3%), el VPN 94.1% (IC95% 80.9%-98.4%) los FP 31.9% (IC95% 20.4%-46.2%) y los FN 66.7% (IC95% 20.8%-93.9%). (Tabla 24).

A continuación, se realiza la valoración de las pruebas diagnósticas según la clasificación de los pacientes como selectivos a AX o CLV.

Grupo A: Selectivos a Amoxicilina

In vivo

La S de las pruebas cutáneas con AX fue del 25% (IC al 95% 4.6%-69.9%), la E fue del 100% (IC 95% 72.2% -100%). El VPP de la prueba fue del 100% (IC95% 20.7%-100%) y el VPN 76.9% (IC 95% 49.7%-91.8%). Los FP del 0% IC95% (0-27,8%) y los FN del 75% IC95% (30.1%-95.4%).

In vitro

La valoración del TAB con AX de forma global con el grupo control obtiene una S 35.7% (IC95% 16.3%-61.2%) y una E 100% (IC95% 79.6%-100%). El VPP fue 100% (IC95% 56.6%-100%) y el VPN 62.5% (IC95% 42.7%-78.8%). Los FP fue 0% (IC95% 0%-20.4%) y los FN 64.3% (IC95% 38.8%-83.7%).

Si se analiza el valor del TAB con AX usando como prueba de referencia las pruebas cutáneas con AX, la S fue del 50% (IC 95% 21.5-78.5%) y la E 83.3% (IC 95% 43.6-97%). El VPP fue 80% (IC 95% 37.6-96.4%) y el VPN 55.6% (IC 95% 26.7-81.1%). Los FP 16.7% (IC 95% 3-56.4%) y los FN 50% (IC 95% 21.5-78.5%).

	TAB AX vs PC AX	TAB AX vs PEC AX
Sensibilidad (S)	50%	50%
Especificidad (E)	83.3%	100%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	80%	100%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	55.6%	77.8%

Tabla 25: Valor del TAB con AX

TAB: Test de Activación de Basófilos; AX: Amoxicilina; PC: Pruebas cutáneas; PEC: Pruebas de exposición controlada

Si se utiliza como pruebas de referencia la PEC con AX, la S del TAB con AX fue del 50% (IC95% 15-85%), mientras que la E resultó ser del 100% (IC95% 64.6-100%). El VPP de la prueba fue del 100% (IC95% 34.2-100%) y el VPN del 77.8% (IC 95% 45.3-93.7%). Los FP del 0% (IC 95% 0-35.4%) y los FN del 50% (IC95% 15-85%). (Tabla 25).

Si como referencia se toman pruebas cutáneas y PEC a AX que son responsables del diagnóstico del 79% de los pacientes, la S del TAB a AX fue del 45% (IC 95% 21.3-72%) y la E del 100% (IC95% 43.8-100%). El VPP fue 100% (IC95% 56.6-100%) y el VPN 33.3% (IC95% 12.1-64.6%).

Respecto al TAB con AX-CLV frente a la pruebas cutáneas con AX, la S de la prueba fue del 50% (IC 95% 21.5-78.5%) y la E del 66.7% (IC 95% 30-90.3%). Con un VPP 66.7% (IC 95% 30-90.3%) y un VPN del 50% (IC95% 21.5-78.5%). La proporción de FP 33.3% (IC 95% 9.7-70%) y la de FN 50% (IC95% 21.5-78.5%). (Tabla 26)

	TAB AXCLV vs PC AX	TAB AXCLV vs PEC AX
Sensibilidad (S)	50%	75%
Especificidad (E)	66.7%	100%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	66.7%	100%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	50%	90.9%

Tabla 26: Valor del TAB con AXCLV

Respecto al TAB con AX-CLV frente a la PEC con AX, la S de la prueba fue del 75% (IC95% 30.1-95.4%) y la E del 100% (IC 95% 72.2-100%). Con un VPP 100% (IC 95% 43.8-100%) y un VPN del 90.9% (IC95% 62.3-98.4%). La proporción de FP 0% (IC 95% 0-27.8%) y la de FN 25% (IC95% 4,6%-69.9%).(Tabla 26).

Dado que en la práctica clínica habitual, se realiza más de una prueba diagnóstica para llegar a un juicio clínico definitivo, a continuación se exponen los resultados del valor de las diferentes pruebas usadas en paralelo en el grupo de alérgicos selectivos a AX siempre comparadas con las pruebas de exposición.

Si se realizan pruebas cutáneas a AX así como TAB a AX, aumenta la S del diagnóstico hasta un 63%, manteniéndose la E y disminuyendo los FN.

Si se combina el TAB con AX con el TAB AX-CLV para realizar el estudio en paralelo, se logra una S del 88%.(Tabla 27).

	PC AX+TAB AX	TAB AX+AXCLV	PC AX + TAB AX y AXCLV
Sensibilidad (S)	63%	88%	91%
Especificidad (E)	100%	100%	100%

Tabla 27: Valor de las pruebas cutáneas y TAB realizados en paralelo para el estudio diagnóstico

Si se unen tanto las pruebas cutáneas como ambas pruebas *in vitro*, se obtiene la mayor S 91%, con una E del 100%, lo que nos permitirá disminuir los FN a tan solo un 9% y aumentar el VPN de la prueba.(Tabla 27).

Finalmente se estima el índice de concordancia entre las pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas con AX) e *in vitro* (TAB AX), obteniendo un índice k de 0,530, (P=0,001) estadísticamente significativo.

Grupo B: Selectivos a ácido clavulánico

In vivo

Dado que para poder diagnosticar a un paciente como alérgico a ácido clavulánico, este debe tener una prueba de exposición controlada con AX negativa, y ante la ausencia de otro patrón oro con el que comparar las pruebas realizadas con CLV, se utilizará ésta como referencia.

De este modo se obtiene que las pruebas cutáneas con CLV tienen una S del 61.1% con (IC95% 38.6%-79.7%) y una E del 100% con (IC 95% 43.8-100%). EL VPP de la prueba es del 100% con un (IC95% 74.1-100%) y un VPN del 30% con (IC 95% 10.8-60.3%). La proporción de FP es del 0% (IC95% 0-56.2%) y una proporción de FN 38.9% (IC 95% 20.3-61.4%).

Al ser el fármaco implicado la AX-CLV, si se realizan pruebas cutáneas con ambos determinantes (AX y CLV) se obtiene una S 71% y una E 100%.

In vitro

La valoración del TAB con CLV de forma global con el grupo control obtiene una S 38.1% (IC95% 20.8%-59.1%) y una E 93.3% (IC95% 70.2%-98.8%).El VPP fue 88.9% (IC95% 56.5%-98%) y el VPN 51.9% (IC95% 34%-69.3%). Los FP fue 6.7% (IC95% 1.2%-29.8%) y los FN 61.9% (IC95% 44.9-75.2%)

Si se analiza el valor del TAB con CLV usando como prueba de referencia las pruebas cutáneas con CLV, la S fue del 28.6% (IC95% 11.7-54.6%) y la E 42.9% (IC95% 15.8-75%). EL VPP de la prueba fue 50% (IC95% 21.5-78.5%) y el VPN 23.1% (IC95% 8.2-50.3%).Los FP 57.1% (IC95% 25 -84.2%) y los FN 71.4% (IC95% 45.4-88.3%). La S del TAB CLV tomando como referencia el patrón oro es del 44.4% con (IC 95% 24.6-66.3%) y la E del 100% con (IC 95% 43.8-100%).El VPP es del 100% con (IC 95% 67.6-100%) y el VPN del 23.1% (IC95% 8.2-50.3%). (Tabla 28).

Si se valora el TAB AXCLV respecto a las pruebas cutáneas con CLV la S fue del 14.3% (IC 95% 4-39.9%), la E 85.7% (IC95% 48.7-97.4%). El VPP 66.7% (IC95%

20.8-93.9%) y el VPN 33.3% (IC95% 16.3-56.3%). Los FP 14.3% (IC95% 2.6-51.3%) y los FN 85.7% (IC95% 60.1-96%).

	TAB CLV vs PC CLV	TAB CLV vs PEC AX
Sensibilidad (S)	28.6%	44%
Especificidad (E)	42.9%	100%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	50%	100%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	23.1%	23.1%

Tabla 28: Valor del TAB con CLV

Si se valora el TAB AXCLV respecto al patrón de oro la S fue del 16.7% (IC 95% 5.8-39.2%), la E 100% (IC95% 43.8-100%). El VPP 100% (IC95% 43.8-100%) y el VPN 16.7% (IC95% 5.8-39.2%).

Si se realiza el estudio en paralelo tanto con pruebas cutáneas a CLV como con TAB a CLV, aumenta la S del diagnóstico hasta un 78%, manteniendo la E en 100% y de esta forma disminuyen los FN. Si además se valoran estas dos pruebas junto con el TAB a AX-CLV aumenta la S al 82%, manteniéndose la E.

Finalmente se estima el índice de concordancia entre las pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas con CLV) e *in vitro* (TAB CLV), obteniendo un índice kappa (k) de 0,052, (P=0,750) sin significación estadística.

6. ANALIZAR LA TOLERANCIA A CEFUROXIMA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A PENICILINAS.

En los pacientes que han presentado una reacción inmediata a antibióticos BL es importante evaluar la existencia de RC con cefalosporinas, lo cual nos va a permitir realizar recomendaciones terapéuticas. Parece razonable elegir una cefalosporina de alto consumo, que pueda ser administrada por vía oral y con cadena lateral R diferente. Por ello una de las mejores opciones es la cefuroxima.

Desde enero a septiembre de 2014 de forma prospectiva se reclutaron 38 pacientes con diagnóstico confirmado de reacción inmediata por alergia a BL en la unidad de alergia a medicamentos del HRUM para estudio de tolerancia vs reactividad cruzada a cefuroxima.

6.1 Características demográficas y clínicas

De los 38 pacientes, 16 eran hombres y 22 mujeres con una edad media de 40.42 años (hombre: 39.12; mujer: 41.36). El fármaco implicado en la reacción fue PV en 2, AX en 18, y AX-CLV en 18 pacientes. La reacción más frecuente fue la anafilaxia en 29 pacientes (76.3%), y en segundo lugar, la urticaria/AE en 13 (34.2%). Cinco pacientes habían presentado 2 episodios de reacción alérgica mientras que el resto solo presentaron 1 episodio. De los pacientes que habían presentado 2 episodios al menos en 4 de los casos una de las reacciones había sido anafilaxia, mientras que en el otro caso urticaria en ambos episodios. El intervalo de tiempo medio entre la toma del fármaco y la reacción fue de 23.42 minutos (min= 5; máx.= 60). La media de tiempo en días entre la última reacción y la realización del estudio fue de 62.28 días (min= 15 días; máx.= 240 días). Las características clínicas de los pacientes se recogen en la tabla 29.

P	Género	Edad	Fármaco	Episodios	Reacción	IFR(minutos)	IRE (días)
1	M	50	PV	1	ANAF	5	30
2	F	29	AX AX	2	URT ANAF	30	60
3	F	19	AX-CLV	1	URT	45	60
4	M	58	AX-CLV	1	ANAF	30	90
5	F	48	AX	1	ANAF	5	30
6	F	33	AX-CLV	1	ANAF	20	30
7	M	49	AX	1	ANAF	5	240
8	M	24	AX AX-CLV	2	URT URT	50 20	36
9	F	54	AX-CLV	1	URT	50	120
10	M	32	AX	1	ANAF	30	30

P	Género	Edad	Fármaco	Episodios	Reacción	IFR(minutos)	IRE (días)
11	M	54	AX-CLV	1	ANAF	30	30
12	F	20	AX-CLV	1	ANAF	15	60
13	M	18	AX-CLV	1	URT	20	30
14	F	36	AX AX	2	ANAF URT	20 5	30
15	M	29	AX	1	ANAF	20	120
16	M	47	AX-CLV	1	ANAF	20	90
17	M	51	AX-CLV	1	URT	60	30
18	F	47	AX-CLV	1	ANAF	30	30
19	F	32	AX	1	ANAF	15	120
20	M	18	AX	1	URT	45	120
21	M	40	AX	1	ANAF	20	30
22	F	64	AX	1	ANAF	15	90
23	F	40	AX	1	URT	20	120
24	F	29	AX-CLV AX-CLV	2	ANAF ANAF	30	45
25	F	45	AX	1	ANAF	10	15
26	F	36	AX	1	ANAF	5	30
27	M	24	AX-CLV	1	ANAF	10	90
28	F	63	AX AX	2	ANAF ANAF	15	30
29	M	61	AX-CLV	1	URT	60	60
30	F	32	AX-CLV	1	ANAF	10	60
31	F	53	AX	1	ANAF	30	30
32	F	30	AX	1	ANAF	15	30
33	F	64	AX-CLV	1	ANAF	30	45
34	F	47	AX-CLV	1	ANAF	20	30
35	M	28	AX-CLV	1	ANAF	30	96
36	F	52	PV	1	ANAF	15	30
37	F	37	AX	1	URT	30	60
38	M	43	AX	1	ANAF	10	90

Tabla 29: Características demográficas de los pacientes

F: Femenino; M: masculino; PV: Penicilina V; AX: Amoxicilina; AX-CLV: Amoxicilina-clavulánico; IFR: Intervalo entre toma de fármaco y reacción en minutos; IRE: Intervalo entre la última reacción y el estudio en días.

6.2 Estudio diagnóstico a antibióticos BL tipo penicilinas

Del total de pacientes evaluados, 24 (63.16%) se diagnosticaron de reacción inmediata selectiva a AX, 11 (28.95%) de reacción inmediata selectiva a CLV y 3 (7.89%) de reactividad cruzada (RC). De los 24 pacientes con alergia selectiva a AX, 14 fueron diagnosticados por prueba cutánea positiva a AX y negativas a PPL y DM, y los otros 10 pacientes por PEC positiva a AX y pruebas cutáneas negativas a todos los determinantes. Todos los pacientes diagnosticados de reacciones selectivas a AX toleraron la administración de BP y PV en la PEC.

De los 11 pacientes diagnosticados de reacción inmediata selectiva a CLV, 7 lo fueron por prueba cutánea positiva a CLV y negativa a PPL, DM y AX y 4 presentaron todas estas pruebas negativas y presentaron reacción tras la PEC con AX-CLV. Todos

los pacientes con reacción selectiva a CLV presentaron buena tolerancia en la PEC con BP/PV y AX.

P	Pruebas cutáneas				PEC			Diagnóstico
	BPO	DM	AX	CLV	BP/PV	AX	AX-CLV	
1	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	Inmediata reactividad cruzada
2	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
3	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
4	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
5	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
6	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Inmediata selectiva clavulánico
7	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
8	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
9	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
10	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	Inmediata reactividad cruzada
11	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
12	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Inmediata selectiva clavulánico
13	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
14	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
15	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
16	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
17	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
18	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
19	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
20	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
21	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
22	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
23	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
24	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Inmediata selectiva clavulánico
25	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
26	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
27	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Inmediata selectiva clavulánico
28	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
29	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
30	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
31	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
32	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
33	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
34	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	NR	Inmediata selectiva clavulánico
35	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
36	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	NR	NR	Inmediata reactividad cruzada
37	Neg	Neg	Pos	NR	Neg	NR	NR	Inmediata selectiva amoxicilina
38	Neg	Neg	Neg	NR	Neg	Pos	NR	Inmediata selectiva amoxicilina

Tabla 30: Estudio alergológico a betalactámicos del grupo penicilinas

PEC: Prueba de Exposición Controlada; BPO: Bencilpeniciloil, DM: Determinante menor; AX: Amoxicilina; CLV: Clavulánico; BP: Bencilpenicilina; PV: Penicilina V; AX-CLV: Amoxicilina-clavulánico; Neg: Negativo; Pos: Positivo; NR: No realizado

Los tres pacientes con reacción inmediata a penicilinas presentaron pruebas cutáneas negativas con PPL, DM, AX y CLV, diagnosticándose todos ellos tras la PEC positiva con BP o PV. Tabla 30

6.3 Estudio de la tolerancia a cefalosporinas

Con el objetivo de valorar la existencia o no de RC a una cefalosporina con diferente cadena lateral a todos los pacientes (N=38), una vez concluido el estudio diagnóstico, se les realizó un estudio de tolerancia a cefalosporinas. En concreto se seleccionó la cefuroxima, como alternativa de BL en un posible tratamiento futuro.

En primer lugar se les realizó pruebas cutáneas intraepidérmicas e ID, con cefuroxima con resultado negativo en todos ellos. En segundo lugar se realizó PEC con cefuroxima teniendo buena tolerancia a la misma en todos los casos (Tabla 31).

P	Pruebas cutáneas cefuroxima	Pruebas de exposición cefuroxima	Diagnóstico
1	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
2	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
3	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
4	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
5	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
6	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
7	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
8	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
9	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
10	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
11	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
12	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
13	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
14	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
15	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
16	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
17	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
18	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
19	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
20	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
21	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
22	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
23	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
24	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
25	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
26	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
27	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
28	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
29	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
30	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
31	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima

P	Pruebas cutáneas cefuroxima	Pruebas de exposición cefuroxima	Diagnóstico
32	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
33	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
34	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
35	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
36	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
37	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima
38	Negativa	Negativa	Buena tolerancia cefuroxima

Tabla 31: Estudio alergológico a betalactámicos del grupo de las cefalosporinas

VI. DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A BL.

El estudio de la hipersensibilidad a antibióticos BL constituye uno de los campos principales de la alergia a medicamentos y por ello, son diversas las series de pacientes estudiadas con reacciones inmediatas a los mismos. La mayoría de trabajos corresponden a países mediterráneos, con características demográficas similares a los obtenidos en esta tesis. La edad media de 45.08 años, es similar a la del grupo de Romano^{56,119} al estudiar alergia a cefalosporinas, o a la observada por el grupo de Blanca-López⁶¹ al estudiar reacciones selectivas a AX y CLV. Estos datos también concuerdan con los del estudio realizado en Dinamarca por el Dr. Hjortlund²⁹⁸. Por su parte el Dr. Bousquet²⁹⁹ en Francia obtuvo una edad media algo inferior, en torno a los 39 años. Las mujeres son el grupo predominante con un 56.3% lo que concuerda con otros estudios de alergia a BL, o en grupos selectivos de alergia a AX, CLV o cefalosporinas, si bien en estos últimos, realizados por Romano, el porcentaje es mayor alcanzando el 70% al igual que ocurre en el grupo danés²⁹⁸ y en el francés²⁹⁹. La atopia tan solo aparece en un 11.7% de los pacientes, datos que en población pediátrica⁴³ del mismo área geográfica baja hasta el 3.23 %. Si bien, el grupo de Bousquet²⁹⁹ refiere una condición atópica hasta en un 46.2% de los pacientes estudiados en su serie.

El tiempo medio hasta el estudio de la reacción es bastante variable entre los diversos trabajos, de forma individual existen pacientes estudiados en menos de un mes tras la reacción hasta 560 meses después^{56,61,119,298}. Esta variabilidad, creemos viene dada por los patrones de derivación que se siguen en cada área sanitaria y el acceso a la medicina especializada. Respecto al número de episodios sufridos por el paciente hasta el estudio, en el 80-90% de los casos revisados^{56,119} aparece un único episodio como ocurre en nuestra serie. Si bien, cabe destacar, que aquellos pacientes de nuestra población con choque anafiláctico, presentan hasta dos episodios en un 30% de los casos, datos no referidos en otros trabajos. El número de fármacos implicados también sigue el patrón habitual referido por otros autores¹¹⁹ con un único fármaco en el 92.2% de los casos, lo que puede venir influenciado por la recomendación dada por otros facultativos de evitar el grupo completo de BL ante la sospecha de una reacción a uno de ellos.

El tipo de reacción más frecuente a nivel global fue la anafilaxia en cualquiera de sus grados en 61,5% de los pacientes, seguido de la urticaria/AE en 38.5%. La

prevalencia de la anafilaxia sobre la urticaria/AE se corrobora en las series de Torres^{17,60} en 2001(71% vs 29%), y en 2010 (81% vs 18%); Romano¹¹⁹ en el 2000 (69.5% vs 30.5%) y 2005⁵⁶ (77.1% vs 22.9%) en las que solo incluye pacientes con reacciones por cefalosporinas, Bousquet²⁹⁹ 2007 (72% vs 24%) y Blanca-Lopez⁶¹ en 2015 (77% vs 23%) que solo incluye pacientes con reacciones por AX-CLV. Sin embargo en población danesa²⁹⁸ encontramos predominio de reacciones cutáneas sobre la anafilaxia que tan solo representa un 3.2%, donde la penicilina es el fármaco predominante.

El fármaco responsable de producir más reacciones de hipersensibilidad fue la AX en 51.9% de los casos, seguida de AX-CLV (32.5%) y muy por detrás BP (6.9%) y cefalosporinas (6.8%). Estos datos pueden diferir según las series consultadas y a la época que pertenezcan. Si hacemos este análisis por patrones de sensibilización, la AX sigue siendo el fármaco responsable en mayor número de reacciones tanto en los que finalmente se diagnostican como con RC a BL (50%) como en los selectivos a AX (80.6%) y la BP sólo estuvo presente en el 23.5% de las reacciones no selectivas a BL. En los casos estudiados por la Dra Torres¹⁷ entre 1985 y 1995 el fármaco con mayor número de casos era la AX 64.8%, y la BP tan sólo se refirió en 2.8% de los casos, no haciéndose referencia a la AX-CLV, posiblemente porque su lanzamiento en España se produjo en 1985, su prescripción no estaba tan extendida y por tanto no se había dado pie a la producción de un número importante de casos de hipersensibilidad. Si bien, si nos referimos a series posteriores de esta misma autora⁶⁰, entre 2006 y 2008 estudia 307 pacientes con sospecha de reacción inmediata tras la toma de AX-CLV. En la serie presentada por la Dra. Blanca-López⁶¹ con pacientes entre 2009 y 2013 se describe así mismo un mayor número de casos con implicación de AX-CLV (53%) que sobrepasa a AX (34.4%). Sin embargo, los datos aportados de 2010-2011 por un grupo danés²⁹⁸ difieren enormemente de los aquí presentados, con la BP o PV implicadas en el 55% de los casos y la AX en 9.6% lo que refleja un patrón de prescripción y consumo diferente al existente en España, que puede venir dado por una menor resistencia bacteriana a antibióticos y, por un menor consumo y/o abuso de antibióticos. Respecto a la cefalosporina implicada, en nuestro caso la cefuroxima, perteneciente a la 2º generación de cefalosporinas, es la que con mayor frecuencia está implicada en reacciones selectivas con un 54.5% de los casos. Datos que son similares a los recogidos por la Dra Antúñez²⁷⁵. Sin embargo Romano^{56,119} refiere que la más frecuente en su población es la ceftriaxona, seguida muy de cerca por cefotaxima y ceftacidima, mientras que en

nuestro trabajo encontramos tan solo un caso de cada una de las recogidas por el grupo italiano.

La aplicación de un algoritmo diagnóstico completo como el sugerido por la ENDA²¹⁸, estructurado en diferentes fases con una historia clínica detallada y complementado por pruebas *in vitro* e *in vivo* incluyendo las pruebas de exposición controlada para alcanzar la máxima S y E, permite obtener un diagnóstico preciso. Por ello aquellos pacientes diagnosticados de reacción selectiva, podrán hacer uso de los antibióticos BL que toleren.

En el presente estudio, ningún paciente fue diagnosticado sólo por historia clínica aunque esta fuera altamente sugestiva, en todos los casos se realizaron pruebas cutáneas confirmando el juicio clínico en 122 pacientes (58.9%), algo inferior similar a los obtenidos por la Dra. Torres en 2001¹⁷ (70%) y 2010⁶⁰ (71.4%) y la Dra. Blanca-López⁶¹ en 2015 (72%). Esta diferencia puede deberse a que los fármacos implicados en las reacciones difieren de unas series a otras al igual que los patrones de sensibilización a BL. En población pediátrica⁴³ este porcentaje desciende hasta un 22.2%. Con respecto a las reacciones sistémicas con pruebas cutáneas, se recogió un 1.9%, todas tras la realización de ID, mientras que otros grupos^{17,61} refieren porcentajes mayores (11% y 5% respectivamente) y sólo en el caso de Sullivan⁵⁷ esta proporción es del 0.5% de todos los testados.

Mediante IgE específica se diagnosticó a 47 pacientes (22.7%), porcentaje similar al obtenido por la Dra. Zambonino⁴³ en población pediátrica, mientras que el grupo danés²⁹⁸ refiere un 5.4% de pacientes diagnosticados por IgE específica, mientras que Torres¹⁷ refiere un 13.1% de pacientes con IgE específica positiva y pruebas cutáneas negativas. Por PEC se diagnosticó a 38 pacientes (18.4%) cifra menor a la descrita por la Dra Torres⁶⁰ en 2010 que alcanzaba el 29% y la Dra Blanca-López⁶¹ 26% y que en población pediátrica⁴³ asciende hasta el 55.5%.

Tras aplicar este algoritmo a los pacientes de nuestro estudio, se obtuvo que los pacientes con reacciones selectivas a AX eran los más prevalentes con un 44.6%, seguido por casi un 30% de pacientes alérgicos con RC. Se halló un 10% de alérgicos selectivos a CLV y un 4.7% a cefalosporinas. A pesar de que en otras series^{60,61} actuales se describa la AX o AX-CLV como el fármaco implicado en mayor número de reacciones y que las reacciones selectivas a la AX sean las más prevalentes en la actualidad, el porcentaje en este trabajo es aproximadamente un 20% menor y se ha

obtenido un porcentaje de alergia no selectiva a BL no desdeñable que dobla a los actuales. Esto puede ser debido al amplio lapso de tiempo estudiado, recogiendo pacientes con reacciones desde 1960 hasta 2012, lo que diluye el porcentaje de los selectivos a AX, por una primera etapa en la que era casi insignificante, y mantiene más alta de lo actualmente descrita, la proporción de pacientes alérgicos a BL con RC. Por tanto, son el reflejo de la evolución que ha existido en el consumo y prescripción de este grupo antibiótico y en lo que se profundizará en el siguiente apartado de esta discusión.

Previamente vamos a analizar las características clínicas inherentes a cada grupo diagnóstico. Tanto los estudios realizados en pacientes con reacción inmediata a BL en los años 70 por Sullivan⁵⁷ como en los años 90 por Torres¹⁷ presentaban un alto porcentaje de pacientes diagnosticados por pruebas cutáneas (63% vs 74.4%), que en nuestro caso desciende hasta un 53% quizá por un tiempo hasta el estudio muy largo en este grupo de forma individual. Si bien se observó una gran proporción de pacientes diagnosticados por determinación de IgE a penicilina que triplica lo referido por Torres¹⁷, a pesar del tiempo transcurrido hasta el estudio. Finalmente, tan solo un 6% de los pacientes aquí referidos presentaron una PEC positiva, mientras que en el grupo de Torres¹⁷ fue el doble.

En los pacientes con reacción inmediata selectiva a AX, aunque exista variabilidad en la proporción dada por cada autor de los fármacos implicados, se mantiene una buena correlación respecto al valor que tienen las pruebas cutáneas en el diagnóstico de este grupo. Torres¹⁷ mostró datos similares a los descritos en esta tesis, con un 64% de los pacientes diagnosticados por esta técnica, mientras que el grupo de Blanca-López⁶¹ más reciente en el tiempo y con una implicación similar de AX y AX-CLV, describió un porcentaje de positivos algo mayor en pruebas cutáneas, alcanzando un 72% de los casos. Mientras que esta última autora⁶¹ no incluye la determinación de IgE específica a AXO en el algoritmo diagnóstico, si lo hace la Dra Torres¹⁷ diagnosticando un porcentaje similar al nuestro (12.3% vs 15.5%), lo que también influyó, en tener un menor número de pacientes que finalmente fueron sometidos a una PEC con AX, y que fue mayor en el grupo de la Dra Blanca-López⁶¹.

Otros autores encuentran en sus series de pacientes^{60,61} porcentajes mayores de alérgicos selectivos a CLV que nosotros (29%, 18.9% vs 10% en nuestra serie). Al comparar la serie más reciente de la Dra Blanca-López⁶¹ con la aquí descrita, se encuentran similitudes en las características demográficas y diagnósticas de los mismos.

Una proporción igual de pacientes se diagnosticaron por pruebas cutáneas (60.9%; intraepidérmicas 8.7%, ID 52.2%) a pesar de que en nuestra serie parte de las pruebas se realizaron con AX-CLV por no tener disponible el determinante CLV antes de 2011. Así mismo un porcentaje similar de pacientes fueron diagnosticados por PEC en ambas series⁶¹.

Los patrones de sensibilización a cefalosporinas existentes en países del área mediterránea, como Italia y España, difieren entre sí^{56,119,275} lo cual se achaca a un patrón de prescripción distinto en cada país. A pesar de esto, la clasificación de los pacientes alérgicos selectivos a cefalosporinas siguen un patrón bastante homogéneo respecto a positividad de pruebas cutáneas en los diferentes trabajos, y que parece no influenciarse por la carencia de conocimiento sobre los determinantes antigénicos de las cefalosporinas. En población española²⁷⁵ se diagnosticó al 76.4% por pruebas cutáneas, porcentaje similar al referido por Romano⁵⁶ en población italiana y que coincidió con el de los pacientes aquí expuestos (72.7%). No se realizó determinación de IgE específica a cefalosporinas a nuestros pacientes, mientras que el grupo de Antúnez²⁷⁵ diagnosticó un 5.9% de los pacientes por esta técnica y el grupo de Romano⁵⁶ alcanza un porcentaje mucho mayor. Esta es la razón de que difieran los porcentajes de pacientes diagnosticados por PEC, ya que aquí alcanzó un 27.3% mientras que con Antúnez disminuyó hasta un 17.6% y fue prácticamente nulo en el trabajo italiano⁵⁶.

2. ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A BL CON REACCIONES CON REACTIVIDAD CRUZADA Y SELECTIVAS

Los estudios realizados en pacientes donde el fármaco implicado es la AX-CLV⁶⁰⁻⁶¹, muestran que la edad media de los pacientes alérgicos a CLV es menor que la de los alérgicos a AX, refiriendo diferencias significativas en el trabajo realizado por Torres⁶⁰ entre los que tienen RC y selectivos a CLV. Los pacientes aquí analizados, tienen alergia a diferentes BL, no solo a AX-CLV, y la edad media decrece desde el grupo de alérgicos a BL por RC con 50 años de media hasta los 40.48 años de los selectivos a CLV (que son los más jóvenes), encontrando diferencias significativas respecto a la edad entre los selectivos a AX o CLV y los que presentan RC en el momento de presentar la reacción.

Esto puede ir relacionado con la época en la que se introdujeron cada uno de los fármacos implicados, ya que los pacientes de mayor edad no estuvieron expuestos a AX-CLV cuando eran jóvenes, lo que demuestra la relevancia del sensibilizante primario en el desarrollo de una respuesta IgE mediada, como ya han demostrado otros investigadores³⁰⁰ y además porque el CLV no presenta RC con el resto de BL⁶¹.

Respecto al género de los pacientes, no se hallaron diferencias significativas entre los diferentes grupos diagnósticos a pesar de existir un predominio de mujeres ($P=0.648$), este predominio puede venir dado por una tasa de consumo de fármacos mayor en el género femenino, y que en trabajos como el de Park⁶⁷ también queda reflejado. Tampoco las diferencias en el número de episodios sufridos ($P=0.223$), ni en el número de fármacos implicados ($P=0.671$), resultan significativas, datos a los que no hacen referencia otros trabajos publicados.

El intervalo de tiempo desde la reacción hasta el estudio diagnóstico no muestra diferencias significativas entre los grupos ($P=0.139$), al igual que en otros estudios a nivel clínico^{56,61}. En este caso, un resultado negativo no estaría relacionado con un mayor intervalo de tiempo hasta el estudio, a pesar de que diversos estudios *in vitro*²⁶⁷ demuestran el aclaramiento de IgE específica y con ello la negativización de las pruebas con el paso del tiempo. Si encuentra diferencias la Dra. Torres¹⁷ en 2001, con un tiempo mayor hasta el estudio para los que tienen RC.

El tiempo desde la toma del fármaco hasta la aparición de la reacción y el tipo de reacción no presentaron diferencias significativas respecto a si el paciente era finalmente diagnosticado como selectivo o con RC ($P=0.930$; $P=0.301$ respectivamente). Es de resaltar, que los hombres tienen un mayor porcentaje de choque anafiláctico con un 16.7%, respecto al 12.4% en mujeres, datos que no aportan otros trabajos, aunque no se encontraron diferencias significativas al respecto.

Respecto al fármaco implicado en la reacción al compararlo con cada grupo diagnóstico si demostró ser muy significativo ($P<0.001$), correspondiéndose cada fármaco con su diagnóstico selectivo, datos de los que no disponemos en otros trabajos, al centrarse en un único tipo de BL.

Los porcentajes de positividad para cada método diagnóstico pueden variar entre los grupos, según la clasificación del paciente, alérgico con RC a BL o selectivo a AX, CLV o cefalosporinas, y debido el tiempo que haya transcurrido desde la reacción hasta el estudio. Torres¹⁷ hace referencia a este hecho, encontrando un mayor porcentaje de

RC diagnosticados por pruebas cutáneas que selectivos a AX, aunque sin encontrar diferencias significativas al respecto. A pesar de que en nuestro estudio tampoco encontramos significación ($P=0.146$), las cifras difieren de las aquí obtenidas, ya que fue menor el porcentaje de RC diagnosticados por pruebas cutáneas que en los selectivos a AX (52.9% vs 64.1%) lo que puede deberse al menor tiempo transcurrido hasta el diagnóstico en este último grupo. Esta misma autora¹⁷ encuentra porcentajes similares de diagnosticados por determinación de IgE específica en ambos grupos (13.7% vs 12.3%), mientras que en el presente trabajo la diferencia es significativa (45.6% vs 15.5% $P<0.001$). La misma circunstancia ocurre respecto a la PEC, con la que esta autora diagnostica (11.9% vs 23.8%) sin encontrar diferencias, mientras que si existe en nuestra población (5.9% vs 25.2% $P=0.009$) a favor del grupo de selectivos a AX.

El alto porcentaje de casos de alérgicos selectivos a CLV diagnosticados por ID frente al menor número que se diagnostica por este método como alérgicos con RC (52.2% vs 25% $P=0.016$), hace pensar también en el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, que resultó ser mucho menor en el grupo de selectivos, y que puede estar implicado en esta diferencia; este porcentaje es similar al obtenido en otros trabajos⁶¹. A pesar de un menor intervalo de tiempo y el alto número de pacientes diagnosticados por pruebas cutáneas, en este grupo sigue siendo necesario en una alta proporción de pacientes la PEC a diferencia de los que tienen RC (21.7% vs 5.9% $P=0.028$), lo que refleja la necesidad de realizar más estudios de investigación en el campo del diagnóstico *in vitro* en pacientes con alergia a CLV, para disminuir los expuestos a una prueba de alto riesgo.

Si comparamos el grupo de alérgicos con RC a BL frente al de selectivos a cefalosporinas, encontramos diferencias significativas respecto a la PEC, datos no comparables con otros trabajos, ya que la mayoría de ellos estudian de forma exclusiva la alergia a cefalosporinas, por lo que sería necesaria la realización de más estudios al respecto.

No se han encontrado diferencias en las pruebas diagnósticas entre los selectivos a AX y selectivos a CLV, hecho ya referido en otros trabajos⁶¹ y tampoco entre los selectivos a AX y selectivos a cefalosporinas.

3. ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A ANTIBIÓTICOS BL EN UN PERIODO DE TIEMPO DE 2006 A 2012. CAMBIOS EVOLUTIVOS DE 1960 A 2012.

Son diversos los estudios realizados a lo largo de los últimos 50 años en alergia a BL, que nos permiten ver la evolución de esta entidad, los cambios en la edad de la población afecta y en los fármacos implicados, entre los que existe una buena correlación con el consumo de BL de la época. Sin embargo, ningún otro trabajo recoge pacientes alérgicos a BL en un periodo de tiempo tan largo como los aquí descritos.

Los cambios en los patrones de sensibilización, tienen gran importancia, ya que nos llevarán a realizar un cambio en el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de alergia a BL y en las recomendaciones de evitación dadas con posterioridad, según el resultado obtenido. Hoy en día, esta situación continúa suponiendo un reto para el especialista en alergología, que debe divulgar estos cambios al resto de la comunidad científica, para poder realizar un abordaje correcto de este tipo de pacientes desde todos los ámbitos.

En el primer periodo de estudio de nuestra población entre 1960 y 1980, la edad media del grupo fue de 56.5 años, dato al que no se hace referencia en otros estudios realizados en esta época^{8,14}. Respecto al fármaco implicado, el 75% presentó reacción con BP, en consonancia con los datos mostrados por Basomba de 1979⁸ que, también en población española, encontró la BP como el fármaco más relevante y con menor importancia aparecía la AMP, al igual que en la serie que describió Warrington¹⁴ en EEUU. Sin embargo, la AMP, no ha sido referida por ningún paciente del presente trabajo y si la AX introducida en 1972, que representa el 25%.

Respecto al tipo de reacción, la urticaria/AE (62.5%) sobrepasó a la anafilaxia (37.5%) en el grupo aquí estudiado, sin embargo Basomba⁸ encuentra un porcentaje superior de anafilaxias 50% frente a un 25% de urticaria. Aunque el tamaño muestral de nuestro grupo es muy pequeño y dificulta obtener conclusiones.

En este periodo se clasificaron como reacción inmediata a BL por RC (87.5%), si bien dado el largo periodo de tiempo desde la reacción hasta la realización del estudio, las pruebas intraepidérmicas resultaron negativas en todos ellos y las pruebas ID diagnosticaron a la mitad de los pacientes, las pruebas ID con penicilina en este etapa muestran una frecuencia de positivos mayor con respecto al último periodo

estudiado ($P=0.003$), la misma tendencia sigue la ID a penicilina repetida al mes para la realización de la reevaluación. Un 25% presentó una IgE específica positiva a penicilina con una frecuencia de positivos mayor en el primer periodo y menor en el tercero ($P=0.006$). En un 12,5% se precisó del uso de PEC. En el caso del estudio de Basomba⁸ realizado entre 1974 y 1975, la determinación de IgE específica a BPO y peniciloil V mediante técnica RAST resultó positiva en el 56% de los pacientes con reacción anafiláctica o urticaria, seguramente por la cercanía de la reacción al estudio este porcentaje resultó mucho mayor que en nuestro caso. Warrington¹⁴ por su parte refiere un 11.5% de pruebas cutáneas positivas y tan sólo 1.2% de los pacientes provocados resultaron positivos, si bien su población de estudio incluye pacientes con reacciones inmediatas, aceleradas y tardías, sin hacer referencia clara de los que pertenecen a cada grupo y por tanto imposibilita su comparación. Por lo que se concluye que en este periodo, el determinante antigénico más importante fue la BP.

Entre 1981 y el año 2000, la edad media de los pacientes disminuye respecto al periodo previo en algo menos de 10 años, si bien no se encuentran diferencias significativas al respecto. Se encuentra que la AX es responsable del 69.4% de los casos, mientras que la BP solo del 13.9%, con aparición de la AX-CLV con un 8.3% y con un menor porcentaje ampicilina y cefalosporinas (5,6%). Este hecho coincide con la serie descrita por la Dra Torres¹⁷ en que la AX como fármaco implicado pasa de un 50% en 1985 a un 77,7% en el año 1994 y se observa un descenso de la BP desde el 6.2% a un 1.6%. Ésta inversión en el agente responsable de la reacción alérgica a BL va en consonancia con los datos de consumo entre 1985-2000 dados por el Ministerio de Sanidad⁷ en que hay cambios sustanciales en los patrones de consumo, como se describe en la figura 5 del apartado 1.2 de la introducción de esta tesis.

Así mismo estos datos, coinciden con los de consumo recogidos por Abasolo⁹ entre 1998 y 2000 en que el fármaco más dispensado fue la AX (9.11DHD) seguida de la AX-CLV (7.62DHD), con aparición de las cefalosporinas (3.03DHD) destacando la cefuroxima que también lo hace en nuestros datos, estando implicada en un 2,8% de los casos de alergia a BL y muy de lejos la BP (0.10DHD).

En este periodo además del cambio en el fármaco responsable, aparece un aumento de las reacciones anafilácticas alcanzando un 52.8% de los casos frente a la urticaria un 47.2% de los casos. Datos que difieren comparados con otras series aunque

siguen la tendencia. En este caso la anafilaxia presenta 20 puntos porcentuales menos que el 70% referido por grupos españoles¹⁷, franceses²⁹⁹ e italianos^{56,119}.

Además los grupos de investigación que trabajaban en hipersensibilidad a fármacos, entre ellos el grupo del Dr. Blanca, comienzan a identificar un patrón de sensibilización diferente al descrito en los años setenta⁸ en el que predominaban los casos no selectivos por reactividad cruzada. Al pasar a ser la AX el fármaco más relevante por encima de BP¹⁰, el cambio en el patrón de sensibilización a alérgicos selectivos a AX se ha ido manteniendo en el tiempo^{17, 61}, lo que viene a reflejar los cambios que se han descrito sobre consumo.

En este último etapa del siglo XX, la reacción selectiva a AX representa el 47.2%, seguido por reacción inmediata a BL (44.4%), reacción inmediata selectiva a ceftacidima (2.8%) y en un 5.6% de los casos no se pudo llegar a un diagnóstico concluyente que concuerda con los datos mostrados de la misma población¹⁷ entre 1985 y 1995. Se obtuvo un resultado positivo en pruebas cutáneas en el 94% de los pacientes, con porcentajes similares para selectivos y RC, si bien la ID con AX obtiene una frecuencia de positivos mayor que en el primer y tercer periodo estudiados ($P=0.026$), pudiendo deberse a un mayor consumo de AX respecto al resto de BL y al mayor número de reacciones selectivas al mismo. Torres¹⁷ y Bousquet²⁹⁹ en sus estudios obtienen un 70% de pruebas cutáneas positivas y un mayor número de positivos en el caso de los pacientes que presentan RC frente a los selectivos, lejos del 94% obtenido en esta tesis y la igualdad de resultados entre grupos diagnósticos, esto puede ser debido a que el tiempo desde la reacción al estudio se redujo en este periodo de forma importante. La IgE específica apoyó el diagnóstico en el 58% del total de pacientes, en un 25% en el grupo de RC y en un 33% en el de selectivos a AX. Tan solo se realizó PEC en el 25% de los pacientes, resultado también mayor al obtenido por los autores referidos. Por lo que en este periodo asistimos a un cambio de patrón y posicionamiento de la AX como determinante antigénico más importante.

Ya en el S.XXI, entre 2001 y 2012, la edad media disminuye hasta los 43.71 años, hallándose diferencias significativas respecto a la edad del primer periodo ($P=0.011$) y del segundo periodo ($P=0.022$). Antúnez²⁷⁵ y Blanca-López⁶¹ observan datos similares, con medias de edad de 38.9 años y 43.3 años respectivamente, inferiores a las descritas en años previos. Se aprecia como la AX se mantiene como el fármaco causal más frecuentemente implicado, si bien disminuye su porcentaje hasta un 49.7% y es la

AX-CLV la que despunta, prácticamente quintuplicando su implicación hasta un 38.5%, manteniéndose las cefalosporinas en un 7.4%, destacando la cefuroxima dentro de este grupo, y por último la penicilina en un 2.7% de los casos. Curiosamente, datos similares se han obtenido en los porcentajes de prescripción de estos antibióticos¹⁸, el uso de AX y AX-CLV en este periodo pasó del 50.3% al 60.62%, siendo la AX-CLV el más prescrito con una cuota del 38% del uso total de antibióticos y bajando posiciones la AX en la lista de más dispensados.

Los casos de anafilaxia recogidos representan 64.2% mientras que la urticaria desciende hasta 35.8%. A pesar del aumento progresivo de las anafilaxias en detrimento de la urticaria no se han encontrado diferencias significativas. Otros trabajos⁶⁰⁻⁶¹ refrendan estos datos, pero recogen mayores porcentajes de anafilaxias entre el 77% y el 81% de los casos, si bien como se ha referido con anterioridad difiere de los resultados obtenidos por el grupo del Dr. Hjortlund²⁹⁸, pudiendo deberse a diferencias en el fármaco implicado.

El patrón de sensibilización del periodo anterior se mantiene, con un 46% de reacciones selectivas a AX, cayendo hasta un 24.1% las reacciones por RC a BL ($P=0.001$ respecto a los dos periodos anteriores) y haciendo aparición las reacciones selectivas a CLV con un no desdeñable 12.3% y seguido de las selectivas a cefalosporinas (5.3%) y otros BL (1%), con un 10.7% de los casos en los que no se pudo alcanzar un diagnóstico concluyente. Estos datos de manera global se confirman con los trabajos de otros autores⁶⁰⁻⁶¹, si bien en nuestro grupo persiste un mayor número de alérgicos con RC a BL (24% vs 9% y 12% respectivamente) lo que puede deberse a la selección de pacientes realizada, en un periodo de tiempo más largo y temprano y sobre todo el fármaco implicado, en nuestro caso cualquier BL y en los otros trabajos AX-CLV, lo que también hará obtener un mayor porcentaje de alérgicos a CLV, que en nuestro caso queda diluido por la implicación de otros BL (12.3% vs 29% y 19% respectivamente).

Se obtuvo un 62.5% de positivos en pruebas cutáneas destacando la AX sobre BP, PPL o MDM. Destacando mayor número de positivos en este tercer periodo con AX ($P=0.003$) que en los dos anteriores, seguramente por el menor tiempo desde la reacción hasta el estudio, no habiendo tenido lugar el aclaramiento completo de la IgE en sangre. Un 40% de positivos en IgE específica de nuevo destacando la AXO (24%) vs BPO (16%) y solo precisando del diagnóstico por PEC en el 19% de los pacientes.

En el estudio realizado por la Dra Torres⁶⁰ entre 2006 y 2008 de todos los pacientes estudiados, solo obtiene pruebas cutáneas positivas en el 19.9% de los casos, pero si nos centramos en solo los diagnosticados como alérgicos, como eran los pacientes reclutados para esta tesis el porcentaje asciende al 71%, que si va en consonancia con los aquí obtenidos. Al igual que ocurre con la PEC el 28% de los alérgicos fueron diagnosticados por esta pruebas diagnóstica. El grupo de Blanca-López⁶¹ no hace uso de la IgE específica en el algoritmo diagnóstico y obtiene un 74% de positivos en pruebas cutáneas y un 26% de positivos en PEC siguiendo el patrón de positivos obtenidos en este trabajo. La PEC solo muestra significación estadística ($P=0.026$) en el caso de la BP con una frecuencia mayor de negativos a partir del año 2000, lo que refleja el cambio claro a un patrón de sensibilización en el que predominan los alérgicos selectivos. En este periodo persiste la AX como determinante antigénico más importante, con aparición del CLV como nuevo alérgeno emergente a testar.

4. PAPEL DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS CON BP EN EL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON REACCIONES INMEDIATAS A ANTIBIÓTICOS BL.

El objetivo principal del estudio de este grupo de pacientes fue valorar el papel de las pruebas cutáneas con BP en pacientes con alergia a BL en nuestra población. Ya que desde 2013 el reactivo para pruebas cutáneas del determinante menor de la penicilina ha sido modificado, pasando de contener BP, bencilpeniciloato y bencilpeniloato a solo bencilpeniloato. Y por otra parte, porque en estudios previos realizados por Romano²²³, este refería que en torno al 5% de los pacientes quedarían sin diagnosticar si no se testaba la BP en las pruebas cutáneas.

En esta población la AX y AX-CLV se ven implicadas en el 78.3% de las reacciones confirmadas, estando la BP implicada en un único caso (4.3%). El 2.1% de los pacientes presentaron una prueba positiva a BP, porcentaje similar al encontrado por Romano²²³, sin embargo en estos pacientes se completó el estudio con PEC a BP o PV con buena tolerancia a las mismas y por tanto considerándose este 2.1% el ratio de falsos positivos, diagnosticándose finalmente uno de ellos como selectivo a CLV y el otro como no alérgico. Por lo que la S de la prueba resultó ser del 0% mientras que la especificidad del 97.5%.

Este 2.1% de falsos positivos debe ser tenido en cuenta, ya que la no conclusión del estudio haría diagnosticar a los pacientes como alérgicos a BL con las consecuencias

que esto conlleva de evitación del grupo antibiótico y toma de otros fármacos de mayor coste, mayores efectos secundarios o que pueden llevar a una mayor tasa de resistencias bacterianas a antibióticos.

Por otra parte, en esta población solo el 52.2% de los sujetos fueron diagnosticados por pruebas cutáneas, mientras que el 47.8% restante, precisaron del uso de TAB, determinación de IgE específica o PEC para llegar a un diagnóstico correcto.

Por todo esto, consideramos que el uso de BP en pruebas cutáneas en una población en la que el fármaco implicado con más frecuencia es la AX o AX-CLV, no aporta ninguna ventaja al algoritmo diagnóstico, ya que con la inclusión de PPL y DM sería suficiente para el diagnóstico de pacientes con alergia por RC a BL. Además al incluir BP se asume un riesgo extra de una reacción sistémica al realizar las pruebas cutáneas que en nuestra población se sitúa en torno al 3%, ya que este se ve aumentado con el uso de varios reactivos en un mismo tiempo o a concentraciones máximas.

En conclusión, se propone que en poblaciones donde la AX o AX-CLV sean los fármacos predominantes en alergia a BL se pase a realizar pruebas cutáneas en una primera fase (día 7) con determinantes mayores y menor de penicilina, abandonando el uso de BP, como se muestra en el algoritmo final (Figura 27). Y posteriormente, a la semana con AX y CLV.

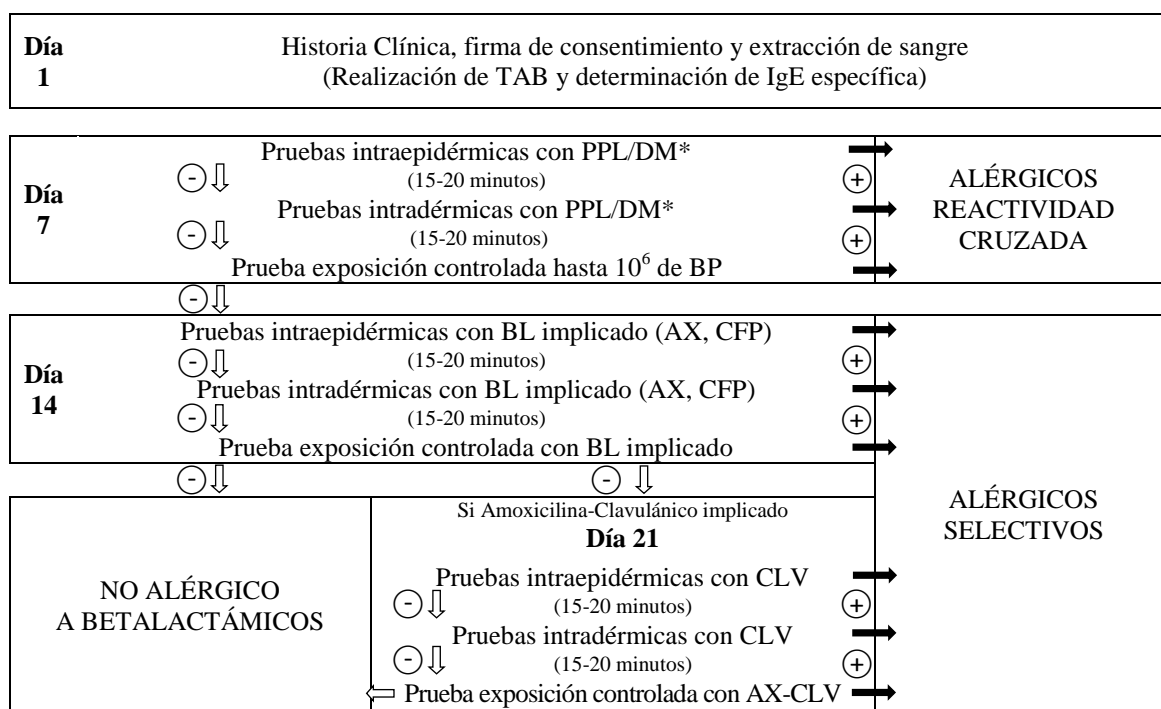


Figura 27. Propuesta de algoritmo diagnóstico sin incluir BP en población con predominio de consumo AX o AX-CLV.

5. ESTUDIAR EL PAPEL DEL TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS EN EL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON REACCIONES INMEDIATAS A ANTIBIÓTICOS BL, MEDIANTE EL ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO.

Como ya se ha discutido anteriormente, el resultado de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica puede variar, no solo por diferencias en la población, sino también por el tiempo que haya pasado desde la reacción hasta la realización del estudio. Esto se debe a que la IgE disminuye sus niveles séricos con el paso del tiempo, como se refleja en los estudios realizados en la misma población a lo largo de diferentes periodos por el Dr. Blanca^{10,86} y la Dra. Torres¹⁷, con una caída en la S de las pruebas cutáneas a PPL/MDM, manteniéndose sin cambios la E. Ante esta dificultad, muchos pacientes terminan siendo diagnosticados por PEC, con los riesgos que esta prueba implica, y otros muchos quedan con un diagnóstico de sospecha ante la gravedad del cuadro que presentaron y la contraindicación de la práctica de la misma.

Con respecto a la pérdida de S de las pruebas cutáneas, el Dr Blanca²⁶⁷ refiere como en el primer año los pacientes con reactividad cruzada se negativizan en torno al 20% y al quinto año tan solo el 38% persiste con pruebas cutáneas positivas, mientras que en el caso de los selectivos a AX esta negativización es aún más rápida. Aunque nuestro estudio se ha realizado de forma transversal, si se ha evidenciado al realizar pruebas cutáneas con AX, que la mayoría de positivos son aquellos en los que se ha realizado el estudio antes de los 6 meses y en la mayoría de negativos han transcurrido más de 2 años, siendo estas diferencias significativas, por lo que va en consonancia con el estudio realizado por el grupo de Málaga.

Respecto a las pruebas *in vitro* la Dra Fernández²⁵⁰ realiza el seguimiento a una cohorte de pacientes alérgicos con pruebas positivas al diagnóstico y analiza a lo largo del tiempo los cambios en el resultado de RAST y TAB con antibióticos BL, demostrando como en el estudio de las pruebas cutáneas, un aclaramiento más rápido de IgE en el caso de la AX que en el de BP, lo que se ve reflejado en nuestro estudio también, ya que aquellos pacientes que se estudian tras más de 24 meses de la reacción presentaron un TAB a AX negativo en el 100% de los casos (P=0.049). Respecto a los resultados con CLV, no se han encontrado diferencias significativas con el tiempo transcurrido hasta el estudio; si bien, la Dra Torres⁶⁰ destaca la negativización del TAB con CLV a lo largo de un año en 4 pacientes. Por lo que se plantea la necesidad de

estudios de seguimiento con un tamaño muestral mayor para analizar el comportamiento del CLV. Si se han encontrado diferencias significativas respecto a las pruebas cutáneas con CLV con un mayor número de positivos en los 6 primeros meses tras la reacción.

La S de las pruebas cutáneas con AX en este grupo de pacientes fue del 25% (IC al 95% 4.6%-69.9%), la E fue del 100% (IC 95% 72.2% -100%). Sin embargo, en estudios realizados con anterioridad^{17,218} en población expuesta a diferentes BL, no solo AX-CLV como ocurre aquí, la S de la prueba cutánea con AX fue del 43% y la E del 99%. En este, no se refleja el tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización del estudio alergológico, por lo que no nos permite comparar. Dado que numerosas investigaciones previas^{57,218} indican la pérdida de sensibilización cutánea ya durante el primer año, esta variación existente puede venir dada por un trascurso mayor de tiempo en el grupo aquí estudiado. En población expuesta sólo a AX-CLV⁶¹ y en la que predominan los casos selectivos a AX esta S es mayor, alcanzando el 74%.

Dado que la determinación de IgE específica a BL presenta una baja S (37.9%²³⁹, 44.3%²³⁸), la introducción de TAB como prueba diagnóstica en alergia a medicamentos ha perseguido desde sus inicios, la mejora de las pruebas *in vitro* y con ello la reducción del número de PEC y aumentar así la seguridad del paciente.

El análisis realizado por Sturm²⁴⁸ muestra que la S del TAB en alergia a BL oscila del 33 al 67%, mientras que la E varía del 79 al 100%²⁴⁹. Por lo que según estos datos, es de gran utilidad en aquellos pacientes con historia muy sugestiva de hipersensibilidad, con pruebas *in vivo* o *in vitro* negativas y en los que existe riesgo alto para las PEC. Es interesante la observación de que la S de este ensayo es mayor cuando se emplean como reactivos haptenos sin conjugar previamente a una molécula portadora²³⁸. Los datos de S y E para el TAB con AX de la población aquí presentada (S 50%, E 100%) son similares a los presentados en general para BL por Sanz²³⁹ (S 50% E 93,3%), Torres²³⁸ (S 48,6% E 93%) y De Weck²⁴³ (S50% E 89-97%). Sin embargo, Torres²³⁸ realiza una distinción entre no selectivos y selectivos a AX, presentando este último grupo un aumento de la S hasta el 50%. Si bien, dado que en la población estudiada en esta tesis doctoral, el fármaco implicado era la AX-CLV, se decidió realizar el TAB con el mismo, consiguiendo una mejora en la S hasta el 75%. Si combinamos el TAB con AX con el TAB AX-CLV para realizar el estudio en paralelo, se logra una S del 88%.

Estudios de otros autores^{238,239,247} presentan datos de aumento de la S, cuando en el protocolo se aplican de manera conjunta TAB y determinación de IgE específica, si bien solo 3 pacientes de los aquí evaluados obtuvieron un resultado positivo en IgE específica a AXO y por ello no se refieren estos datos. En cambio, se plantea el uso combinado de pruebas cutáneas y TAB, datos que no evalúan otros autores.

En aquellos pacientes con sospecha de alergia a AX, si se realizan pruebas cutáneas a AX y TAB a AX, se obtiene S 63% y E 100%, aumentando desde la S 25% en pruebas cutáneas y 50% en TAB. Si combinamos las pruebas cutáneas con ambas pruebas in vitro (TAB AX y AX-CLV), se obtiene un gran incremento de la S hasta un 91%.

En el grupo de selectivos a CLV, se obtuvo una S del 61.1% y una E del 100% en las pruebas cutáneas. Aunque el número de referencias al respecto es aún limitado, el grupo de la Dra Blanca-López⁶¹ estima una S de 64% y que al realizar tanto pruebas cutáneas con AX como con CLV en sujetos con reacción tras toma de AX-CLV aumenta la S hasta 71%. Un incremento similar ocurre en la población aquí estudiada, con una S del 71% manteniéndose la E en el 100%. Otros autores^{60, 301} refieren S que van del 9 al 18,7% en pruebas intraepidérmicas y del 63,6 al 81,2% en pruebas ID.

Por lo que en una población en la que el fármaco implicado predominante sea la AX-CLV las pruebas cutáneas combinadas de AX y CLV nos aportarían un 71% de positivos, por lo que parece razonable la inclusión de ambos en las pruebas cutáneas del algoritmo diagnóstico de rutina propuesto por la ENDA²¹⁸. Pero aún quedaría un porcentaje no desdeñable de pacientes, que se verían abocados a la realización de una PEC para su diagnóstico.

Si la sospecha es de alergia a CLV, la realización de TAB frente al mismo tiene una S del 44.4% y una E del 100% en nuestra población, mientras que en el estudio realizado por la Dra Torres⁶⁰ en 2010 la S fue del 50% y la E del 90%. Esta pequeña diferencia existente, puede venir dada por el tiempo transcurrido desde la reacción hasta el estudio, ya que en este mismo trabajo se aprecia cómo tras un año, aquellos pacientes con índice de estimulación positivo bajo en el TAB a CLV llegan a negativizarse.

Si se realiza el estudio en paralelo tanto con pruebas cutáneas a CLV como con TAB a CLV, aumenta la S del diagnóstico hasta un 78%, manteniendo la E en 100%. Por lo que, ante la ausencia de una prueba *gold standard* para el diagnóstico de alergia al CLV, la combinación de ambas pruebas nos da un alto VPP y dados los patrones

actuales de prescripción, en los que la AX-CLV se posiciona como el antibiótico más prescrito, estas pruebas deben ser incluidas en el algoritmo diagnóstico de aquellas poblaciones de características similares.

A la vista de los resultados expuestos, el uso conjunto de los métodos *in vivo* e *in vitro*, a través de las pruebas cutáneas y TAB, tanto en alergia a AX como a CLV, permite alcanzar de forma eficiente y objetiva el diagnóstico de alergia inmediata a BL (Figura 28).

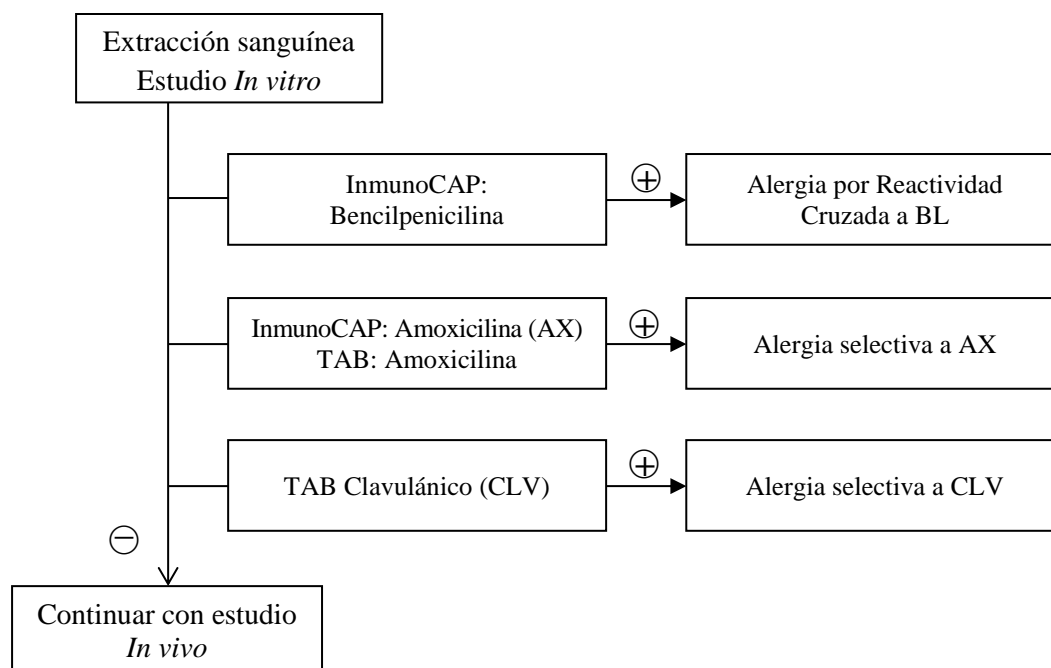


Figura 28: Algoritmo diagnóstico para pruebas *in vitro*
(Recomendado en pacientes con reacciones graves y factores de riesgo)

6. ANALIZAR LA TOLERANCIA A CEFUROXIMA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A PENICILINAS.

La incidencia inicial de alérgicos tanto a penicilinas como a cefalosporinas se sobreestimó en un 50%, al estar contaminadas las cefalosporinas con trazas de penicilinas. Sin embargo, con la purificación y controles adecuados en el proceso de fabricación de las cefalosporinas, este porcentaje ha ido descendiendo desde los años 80 hasta situarse en torno al 12%, porcentaje que dependerá así mismo de la estructura química de las cefalosporinas y la cadena lateral que estas porten ya que esta nos ayudará a predecir una posible RC.

Respecto a la RC de las cefalosporinas de diferentes generaciones con penicilina, Pichichero³⁰² realizó un metaanálisis en 2007, en el que se aprecia un riesgo aumentado de reacciones alérgicas con cefalosporinas de primera generación así como con cefamandol que pertenece a la segunda generación (OR= 4.8 IC 95% 3.7-6.2), mientras que no se obtuvo un incremento en el riesgo para el resto de miembros de la segunda generación (OR= 1.1 IC 95% 0.6-2.1) ni para las de tercera generación (OR= 0.5 IC 95% 0.2-1.1). Basándose en este estudio, en la diferencia de cadena lateral respecto a penicilina y AX y en el espectro antimicrobiano de las diferentes cefalosporinas, se escogió la cefuroxima como alternativa BL a testar su tolerancia (Figura 29).

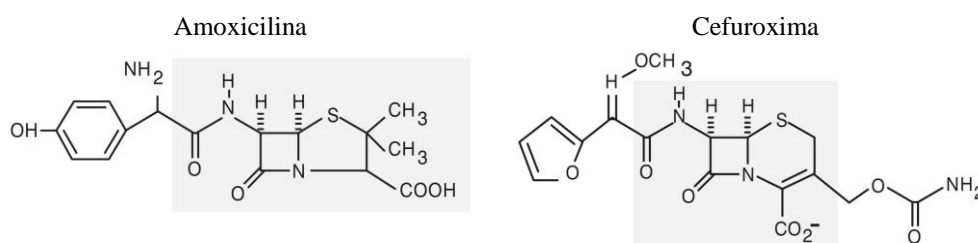


Figura 29. Estructura química de amoxicilina y cefuroxima

Así mismo, diversos estudios establecían diferentes porcentajes de RC a cefalosporinas en alérgicos a penicilinas, según el resultado de las pruebas cutáneas, siendo mayor el riesgo de RC para aquellos con resultado positivo en las pruebas cutáneas a penicilinas³⁰³⁻³⁰⁵. Sin embargo, los resultados obtenidos al estudiar la serie de pacientes presentada en esta tesis, difieren de estos. En 14 de los 24 pacientes diagnosticados de alergia selectiva a AX, las pruebas cutáneas a AX resultaron positivas, si bien todos estos pacientes posteriormente tuvieron una prueba cutánea negativa con cefuroxima y buena tolerancia en la PEC con la misma. Los 7 pacientes diagnosticados por pruebas cutáneas de alergia selectiva a CLV, siguieron el mismo comportamiento que los anteriores. Por otra parte, la negatividad en pruebas cutáneas de los 10 pacientes selectivos a AX, los 4 selectivos a CLV y los tres pacientes con alergia no selectiva a BL, tampoco parece influir en la buena o mala respuesta a la cefuroxima.

Además de comprobar la tolerancia o no a esta cefalosporina, estudios previos no habían demostrado el papel de las pruebas cutáneas en la determinación de RC²⁷³. Se ha establecido que una prueba cutánea positiva a una cefalosporina en un paciente alérgico a penicilina indica RC, pero no se ha alcanzado un acuerdo en si una prueba negativa indica buena tolerancia, ya que algunos estudios demuestran que los pacientes

con alergia IgE mediada a penicilinas con pruebas negativas a cefalosporinas presentan buena tolerancia²⁶⁹, mientras que otros con alergia a AX y pruebas negativas a cefadroxil no toleran esta cefalosporina²⁷¹.

En los datos del presente estudio, el 100% de los pacientes tuvieron un resultado negativo en la prueba cutánea con cefuroxima, lo que va en consonancia tanto con los datos de Romano²⁶⁹ como con los del metaanálisis de Pichichero³⁰². Tras las pruebas cutáneas se procedió a la PEC con cefuroxima obteniendo una buena tolerancia en todos ellos, independientemente de si presentaban una alergia selectiva a AX o con RC. La tolerancia también se comprobó en aquellos pacientes con alergia selectiva a CLV, en los que de antemano presuponemos una buena tolerancia a los mismos.

Teniendo en cuenta estos resultados de RC con cefalosporinas, podemos concluir que la cefuroxima es una opción segura de tratamiento en los pacientes alérgicos a penicilinas y AX, y que puede ser incluida en el algoritmo diagnóstico para dar una alternativa terapéutica. Las pruebas cutáneas fueron negativas en todos ellos y nos ayudan a minimizar el riesgo prediciendo una buena tolerancia ante una PEC con la misma (Figura 30).

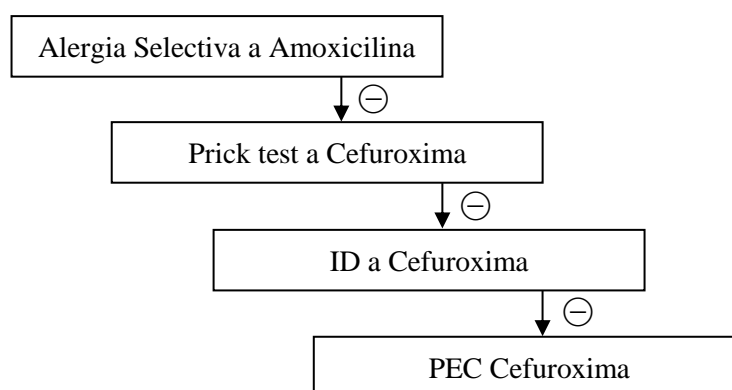


Figura 30. Algoritmo búsqueda de BL alternativo en alergia selectiva a AX y por RC.

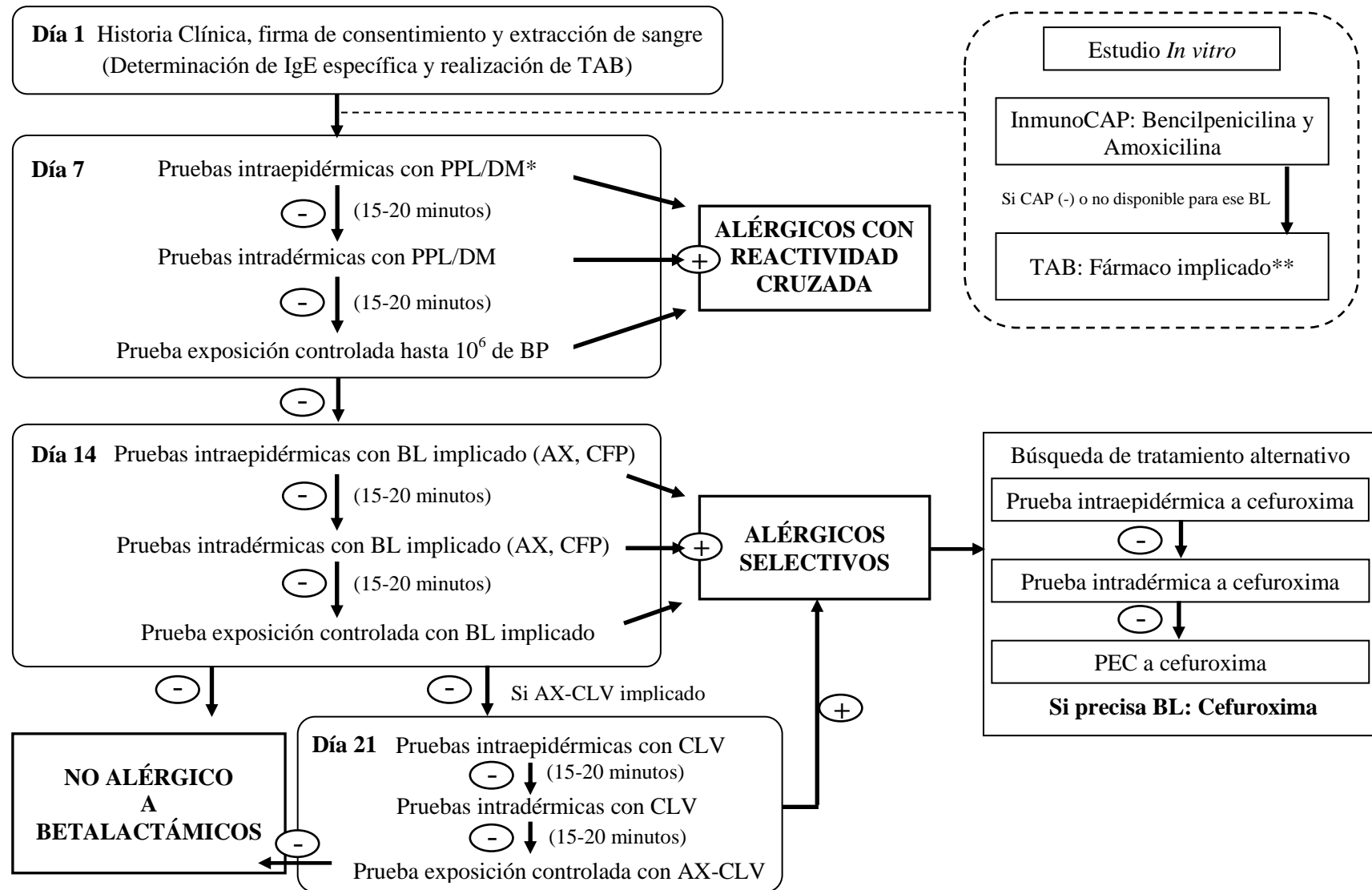


Figura 31. Propuesta de algoritmo diagnóstico en reacciones inmediatas a amoxicilina-clavulánico

* Determinantes mayor y menor sin incluir BP

** Recomendado en pacientes con reacciones graves y factores de riesgo

VII. CONCLUSIONES

1. La amoxicilina es el antibiótico betalactámico que induce un mayor número de reacciones alérgicas en la provincia de Málaga. Estas reacciones suelen presentarse en mujeres de mediana edad y ser graves, principalmente anafilaxias.
2. Las pruebas cutáneas son el método diagnóstico más útil en los pacientes con reacciones selectivas en particular al clavulánico, aunque la prueba de exposición controlada sigue siendo necesaria en un número no desdeñable de casos. En cambio, las pruebas de determinación de Ig E específica in vitro presentan un elevado valor diagnóstico en los pacientes con reactividad cruzada.
3. En los últimos 50 años ha existido una evolución en las características de los pacientes que sufren una reacción alérgica por betalactámicos, con pacientes cada vez más jóvenes. En paralelo con los patrones de consumo, también existe una evolución en el fármaco implicado en la reacción, de la penicilina a la amoxicilina y en los últimos años a la amoxicilina combinada con ácido clavulánico.
4. Los cambios en el consumo y en el fármaco implicado han producido cambios en los patrones de sensibilización en la provincia de Málaga, disminuyendo en los últimos años los casos de reactividad cruzada, aumentando los casos selectivos, predominantemente a amoxicilina, y emergiendo la alergia selectiva a clavulánico.
5. En la evaluación de una población donde la amoxicilina, sola o combinada con ácido clavulánico, es el fármaco predominante implicado en la alergia a betalactámicos, la inclusión de la bencilpenicilina en las pruebas cutáneas no aporta ninguna ventaja al algoritmo diagnóstico. Para el diagnóstico de pacientes con reactividad cruzada la inclusión del determinante mayor y menor de bencilpenicilina es suficiente.
6. La combinación de pruebas cutáneas y test de activación de basófilos permite aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico en los pacientes con reacciones selectivas a amoxicilina o ácido clavulánico, disminuyendo la necesidad de la prueba de exposición controlada.
7. El test de activación de basófilos ha de realizarse en los primeros 24 meses tras la reacción, tras este periodo existe una mayor posibilidad de obtención de resultados falsos negativos, sobre todo en pacientes selectivos a amoxicilina.
8. La cefuroxima es una opción segura de tratamiento alternativo tanto en pacientes selectivos a amoxicilina como en aquellos con reactividad cruzada. La presencia de pruebas cutáneas negativas a cefuroxima puede predecir la tolerancia a la misma.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mediavilla A, García-Lobo JM. Antibióticos Betalactámicos. En: Florez J. Farmacología Humana. 4ª Edición. Barcelona: MASSON; 2004. p. 1105-1127.
- 2.- Asbel LE. *et al.* Cephalosporins, carbapenems and monobactams. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 435-47.
- 3.- Donowitz GR. *et al.* Betalactam antibiotics. N Engl J Med 1988; 318: 490-500.
- 4.- Kahan JS. *et al.* Thienamycin: Development of imipenem cilastatin. J Antimicrob Chemother 1983; 12 (suppl D): 1.
- 5.- Larry M. *et al.* Ureidopenicillins and betalactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Infect Dis Clin Nort Am. 2000; 14: 409-33.
- 6.- Pérez Gorricho, B. Farmacovigilancia de los antibióticos. Estructura de consumo y mecanismos de control. Tesis Doctoral, Madrid 1985.
- 7.- Lázaro Bengoa E. *et al.* Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. Med Clin (Barc) 2002; 118 (15): 561-8.
- 8.- Basomba A. *et al.* IgE antibodies against penicillin as determined by Phadebas RAST. Clin Exp Allergy 1979; 9: 515-25.
- 9.- Abasolo E. *et al.* Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000). Rev Esp Quimioterap 2005; 18 (4): 300-7.
- 10.- Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? Allergy 1995; 50: 777-82.
- 11.- Cypress BK. Drug utilization in office practice by primary care physicians: National Ambulatory Medical Care Survey, 1980. NCHS Advanced Data 1982; 86: 1-13.
- 12.- Koch HG. Highlights of drugs utilization in office practice. National Ambulatory Medical Care Survey, 1985. NCHS Advanced Data 1987; 134: 1-12.
- 13.- Nelson CR. Drug utilization in office practice. National Ambulatory Care Survey, 1990. NCHS Advanced Data 1993; 232: 1-12.
- 14.- Warrington RJ. *et al.* Diagnosis of penicillin allergy by skin testing: the Manitoba experience. CMAJ 1978; 118: 787-91.
- 15.- Silviu Dan F. *et al.* The frequency of skin test reactions to side chain penicillin determinants. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 694-701.
- 16.- Blanca M. *et al.* Allergy to amoxicillin with good tolerance to other penicillins. Study of the incidence in patients allergic to betalactams. Clin Exp Allergy 1990; 20: 475-81.
- 17.- Torres MJ. *et al.* Diagnostic, evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. Allergy 2001; 56: 850-6.
- 18.- Lázaro Bengoa E. *et al.* Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28 (4): 10-16.
- 19.- WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO 1972; 498.

- 20.- Laurence D. *et al.* A dictionary of pharmacology and allied topics, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1998: 8-9.
- 21.- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-59.
- 22.- Ross S.D. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1041-6.
- 23.- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford; Oxford University Press; 1977. p10
- 24.- Brown EA. Problems of drug allergy. *JAMA* 1955; 157: 814.
- 25.- Bernstein JA. Allergic drug reactions. How to minimize the risks. *Postgrad Med*. 1995; 98: 159-60; 163-6.
- 26.- De Shazo R.D., Kemp S. F. Allergic reaction to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906.
- 27.- Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (Suppl 3): 43-50.
- 28.- Hartigan-Go KY, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK, ed. *Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions*. Amsterdam: Elsevier 2000.
- 29.- Johansson SG. *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- 30.- Gell P.G.H. y Coombs R.R.A. *Clinical aspects of immunology*. Oxford, U.K.: Blackwell 1968.
- 31.- De Weck AL. Drugs as allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1047-1050.
- 32.- Pichler W.J. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683-93.
- 33.- Lerch M. y Pichler W.J. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 411-9.
- 34.- Padial M.A. *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis associated with pseudoephedrine. *Br J Dermatol* 2004; 150: 139-42.
- 35.- Levine B.B. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966; 275: 1115-25.
- 36.- Gómez E *et al.* Induction of accelerated reactions to amoxicillin by T-cell effector mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 110 (2013) 267-273
- 37.- Demoly P *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69:420-37
- 38.- Bircher AJ *et al.* Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:263-4

- 39.- Thong BY *et al.* Epidemiology and risk factors for drug Allergy. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71 (5):684-700.
- 40.- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy. 1988;18:515-40
- 41.- Kanny G *et al.* Severe Drug Allergy: The first 100 cases declared to Allergy vigilance network. J Allergy Clin Immunol 2005;115:s183
- 42.- Doña I *et al.* Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 363-71.
- 43.- Zambonino MA *et al.* Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:80-87
- 44.- Atanaskovic-Markovic M *et al.* Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 341-7.
- 45.- Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. J Pediatr 1998; 132: 137-43.
- 46.- Ponvert C *et al.* Allergy to betalactam antibiotics in children. Pediatrics 1999; 104: e45-54.
- 47.- Romano A *et al.* Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. Pediatrics 2008; 122: 521-7.
- 48.- Caubet JC *et al.* The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 218-22.
- 49.- Romano A *et al.* Aminopenicillin allergy. Arch Dis Child 1997; 76: 513-17.
- 50.- Ponvert C *et al.* Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 411-18.
- 51.- Blanca-Lopez N *et al.* Skin testing and drug provocation in the diagnosis of non-immediate reactions to aminopenicillins in children. Allergy 2009; 64: 229-33.
- 52.- Adkinson NF *et al.* Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service. N Eng J Med 1971; 285:22-4
- 53.- Miranda A *et al.* Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. J Allergy Clin Immunol 1996; 98(3):671-77.
- 54.- Romano A. *et al* Allergic reactions to ampicillin. Studies on the specificity and selectivity in subjects with immediates reactions.Clin Exp Allergy 1997; 27:1425-31
- 55.- Norrby SR. Side effects of cephalosporins. Drugs 1987; 34 (Supl. 2):105-20.
- 56.- Romano A. *et al.* Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. Clin Exp Allergy 2005; 35:1234-42
- 57.- Sullivan TJ. *et al.* Skin testing to detect penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol 1981; 68(3): 171-80

- 58.- Ariza A. *et al.* Prediction of hypersensitivity to antibiotics: what factors need to be considered? *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(12):1279-88
- 59.- Doña I. *et al.* Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 143-53.
- 60.- Torres MJ. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):502-5.
- 61.- Blanca-López N. *et al.* Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy* 2015; 70:1013-19.
- 62.- Barranco P. *et al.* General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 4): 61-2.
- 63.- Boguniewicz M. y Leung D.Y. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14: 221-31.
- 64.- Demoly P. y Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1: 305-10.
- 65.- Girard J.P. *et al.* Immunological mechanisms and diagnostic tests in allergic drug reactions. *Ann Clin Res* 1976; 8: 74-84.
- 66.- Thong B.Y. *et al.* Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003; 90: 342-7.
- 67.- Park MA. *et al.* Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(1):54–58.
- 68.- Blanca-Lopez N. *et al.* Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:560-7.
- 69.- McFadden JP. *et al.* The Hapten-Atopy hypothesis II: the 'cutaneous hapten paradox'. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(3): 327–337
- 70.- Kurt E. *et al.* Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol.(Madr)*.2011; 39(1): 27–31
- 71.- Attaway N.J. y Strunk R.C. Death due to asthma in children: what the pediatrician can do. *Pediatr Ann*, 1989; 18: 819-23.
- 72.- Pirmohamed M. *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
- 73.- Mallal S. *et al.* Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
- 74.- Chung W.H. *et al.* Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.

- 75.- Hung S.I. *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2005; 102: 4134-9.
- 76.- Man CB. *et al.* Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007; 48(5):1015–1018.
- 77.- Kaniwa N. *et al.* HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9(11): 1617–1622
- 78.- Mallal S. *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568–579.
- 79.- Saag M. *et al.* High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1111–1118
- 80.- Zurawski SM. *et al.* Receptors for interleukin-13 and interleukin-4 are complex and share a novel component that functions in signal transduction. *EMBO J.* 1993; 12(7): 2663–2670.
- 81.- Qiao HL. *et al.* Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ralpha in patients with penicillins allergy. *Allergy* 2005; 60(8): 1053–1059.
- 82.- Huang CZ. *et al.* Polymorphisms and haplotype analysis of IL-4Ralpha Q576R and I75V inpatients with penicillin allergy. *Eur J Clin Pharmacol.*2009; 65(9): 895–902.
- 83.- Gueant-Rodriguez RM. *et al.* Gene-gene interactions of IL13 and IL4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(10): 713–719.
- 84.- Romano A. *et al.* Delayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*1998; 80(5): 433–437.
- 85.- Adkinson N.F. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-72.
- 86.- Blanca M *et al.* Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64(2):183-93
- 87.- De Weck AL. Low molecular weight antigens. In: Sela M, Ed. *The antigens*, vol 2. New York: Academic Press, 1974:141.
- 88.- Smith H. *et al.* A comparison of the amounts and the antigenicity of polymeric materials formed in aqueous solution by some beta-lactam antibiotics. *Immunology* 1971; 21(3):527-33.
- 89.- Landsteiner K *et al.* Studies on the Sensitization of Animals with Simple Chemical Compounds. *J Exp Med*, 1935; 61: 643-56.
- 90.- Pichler W. *et al.* Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin N Am* 2010; 94: 645-664.
- 91.- Ariza A. *et al.* Hypersensitivity reactions to betalactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25:12-25.

- 92.- Eisen H.N. *et al.* Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens; the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med*, 1952; 95: 473-87.
- 93.- Padovan E *et al.* Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy. *Eur J Immunol*, 1997; 27: 1303-7.
- 94.- Kalish R.S. Antigen processing: the gateway to the immune response. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 32: 640-52.
- 95.- Abbas A.K. *et al.* Reconocimiento de antígenos. En: *Inmunología Celular y Molecular*, 6ª edición, (2008b). 113-137. Madrid, Elsevier.
- 96.- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*, 1994; 12: 991-1045.
- 97.- Lavergne S.N *et al.* "Danger" conditions increase sulfamethoxazole-protein adduct formation in human antigen-presenting cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009; 331: 372-81.
- 98.- Gayarre J. *et al.* Differential selectivity of protein modification by the cyclopentenone prostaglandins PGA1 and 15-deoxy-Delta12,14-PGJ2: role of glutathione. *FEBS Lett*, 2005; 579: 5803-8.
- 99.- Pichler W.J. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2002; 2: 301-5.
- 100.- Çelik G *et al.* Drug Allergy. En: *Middleton's Allergy*, 7th Ed, 2009
- 101.- Schnyder B. *et al.* Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones. *J Clin Invest*, 1997; 100: 136-41.
- 102.- Nassif A. *et al.* Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2002; 118: 728-33.
- 103.- Naisbitt D.J.*et al.* Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 1393-403.
- 104.- Naisbitt D. J *et al.* Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol*, 2003; 63: 732-41.
- 105.- Levine B.B. y Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med*, 1961; 114: 875-904.
- 106.- Dewdney J.M. Immunology of the antibiotics. En: *The Antigens*, ed. M. Sela, 1977, 114-245. New York: Academic Press.
- 107.- Levine B.B. Immunochemical mechanism of drug allergy. En: *Textbook of immunopathology*, eds. P. A. Miescher & H. J. Muller-Eberhard, 1976; 403-420. New York: Graeme and Stratton.
- 108.- Parker C.W. Drug allergy. En: *Clinical immunology*, ed. C. W. Parker, 1980; 1219-1260. Philadelphia: Saunders.

- 109.- De Weck, A.L. Penicillins and cephalosporins. En: Allergic reactions to drugs, eds. A. L. de Weck& H. Bundgaard, 1983b 423-482. Berlin, Springer.
- 110.- Sullivan T.J. Drug allergy. En: Allergy. Principles and Practice, eds. E. Middleton, C. E. Reed, E. F. Elliot, N. F. Adkinson& J. W. Yunginger, (1988). 1726-1746. St Louis: Mosby
- 111.- Levine B.B. y A.P. Redmond. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1969; 35: 445-55.
- 112.- De Haan P. *et al.* Three Epitope-Specific Monoclonal Antibodies against the Hapten Penicillin. *Int Arch Allergy Immunol* 1985;76:42-46.
- 113.- Fukushima H. *et al.* Mouse anti-benzylpenicilloyl IgE monoclonal antibody: preparation, characterization and cross-reactivity. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 427-36.
- 114.- Blanca M. *et al.* Determination of IgE antibodies to the benzyl penicilloyl determinant. A comparison between poly-L-lysine and human serum albumin as carriers. *J Immunol Methods*, 1992; 153: 99-105.
- 115.- Blanca M. *et al.* Differences in serum IgE antibody activity to benzylpenicillin and amoxicillin measured by RAST in a group of penicillin allergic patients. *Allergy*, 1991; 46: 632-8.
- 116.- Moreno F. *et al.* Studies of the specificities of IgE antibodies found in sera from subjects with allergic reactions to penicillins. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995; 108: 74-81.
- 117.- Fernández M. *et al.* Activation and hapten inhibition of mast cells sensitized with monoclonal IgE anti-penicillin antibodies: evidence for two-site recognition of the penicillin derived determinant. *Eur J Immunol*, 1995; 25: 2486-91.
- 118.- Mayorga C. *et al.* Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology*, 1995; 97: 225-34.
- 119.- Romano A *et al.* Immediate allergic reactions to cephalosporins: Cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1177-83
- 120.- Edwards RG *et al.* Immunogenicity and allergenicity studies on two betalactam structures, a clavam, clavulanic acid, and a Carbapenem: structure-activity relationships. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;85:184-9
- 121.- Torres MJ *et al.* The role of IgE recognitionin allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid. *Clin Exp Allergy* 2015; 46:264-74
- 122.- Evans T.W. Review article: albumin as a drug biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16 (Suppl 5): 6-11.
- 123.- Fasano M. *et al.* The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life* 2005; 57: 787-96.
- 124.- Peters T. All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications. San Diego and London: Academic Press 1996

- 125.- Lafaye P. *et al.* Fixation of penicilloyl groups to albumin and appearance of anti-penicilloyl antibodies in penicillin-treated patients. *J Clin Invest*, 1988; 82: 7-12.
- 126.- Whitaker P. *et al.* Mass spectrometric characterization of circulating and functional antigens derived from piperacillin in patients with cystic fibrosis. *J Immunol*, 2011; 187: 200-11.
- 127.- Jenkins R.E. *et al.* Characterisation of flucloxacillin and 5-hydroxymethyl flucloxacillin haptenated HSA in vitro and in vivo. *Proteomics Clin Appl*, 2009; 3: 720-9.
- 128.- Magi B. *et al.* Two-dimensional electrophoresis of human serum proteins modified by ampicillin during therapeutic treatment. *Electrophoresis*, 1995; 16: 1190-2.
- 129.- Ariza A *et al.* Protein haptenation by amoxicillin: high resolution mass spectrometry analysis and identification of target proteins in serum. *J Proteomics* 2012; 77:504-20
- 130.- Garzón D *et al.* Mass spectrometric strategies for the identification and characterization of human serum albumin covalently adducted by amoxicillin: ex vivo studies. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 1566-74.
- 131.- O'Donnell C.A. *et al.* Penicillamine and penicillin can generate antigenic determinants on rat peritoneal cells in vitro. *Immunology* 1991; 72: 571-576.
- 132.- Watanabe H. *et al.* Increased binding of D-penicillamine to monocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39: 173-8.
- 133.- Warbrick E.V. *et al.* An analysis of beta-lactam-derived antigens on spleen cell and serum proteins by ELISA and Western blotting. *Allergy* 1995; 50, 910-7.
- 134.- Abbas A.K. *et al* Hipersensibilidad inmediata. En: *Inmunología Celular y Molecular*, 6ª edición, (2008a). 441-463. Madrid, Elsevier
- 135.- Montañez MI *et al.* Recognition of multiepitope dendrimeric antigens by human immunoglobulin E. *Nanomedicine* 2015; 11:579-88)
- 136.- Vercelli D. Immunology of IgE. En: *Middleton's Allergy*, 7th Edition, eds. N. F. Adkinson, B. S. Brochner, W. W. Busse, S. T. Holgate, R. F. Lemanske & F. E. Simons. Elsevier 2009
- 137.- Monticelli S. *et al.* Molecular regulation of IgE switching: let's walk hand in hand. *Allergy*, 1998; 53: 6-8.
- 138.- Sutton B. J. y H.J. Gould. The human IgE network. *Nature*, 1993; 366: 421-8.
- 139.- Siraganian R.P. Mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. In *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, eds. E. Middleton, C. E. Reed, E. F. Elliot, N. F. Adkinson & J. W. Yunginger, 105-134. Mosby: St. Louis. 1988
- 140.- Park BK. *et al.* Advances in molecular toxicology-towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology*. 2000; 153: 39-60
- 141.- Rodríguez-Pena R. *et al.* Potential involvement of dendritic cells in delayed hypersensitivity reactions to B-lactams. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:949-956

- 142.- Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998; 110:203–206.
- 143.- Hertl M. *et al.* Selective generation of CD8 β T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to betalactam antibiotics. *Br J Dermatol* 1993; 128:619–626).
- 144.- Kalish RS *et al.* Molecular mechanisms of CD8 $^{+}$ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 192-9
- 145.- HawigerD, *et al.* Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med.* 2001; 194: 769-79
- 146.- Probst HC *et al.* Resting dendritic cells induce peripheral CD8 $^{+}$ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. *Nat Immunol.* 2005; 6: 280-6
- 147.- Luo X *et al.* Dendritic cells with TGF-beta1 differentiate naive CD4+CD25- T cells into islet-protective Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 2821-6
- 148.- Vicari AP *et al.* In vivo manipulation of dendritic cell migration and activation to elicit antitumour immunity. *Novartis Found Symp.* 2004; 256: 241-54
- 149.- Wetzel SA *et al.* Live-cell dynamics and the role of costimulation in immunological synapse formation. *J Immunol* 2002; 169: 6092-101
- 150.- Bajenoff M *et al.* The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation. *J Exp Med.* 2003; 198: 715-24
- 151.- Posadas SJ *et al.* Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1):155-61
- 152.- Hertl M. *et al.* Predominance of epidermal CD8 $^{+}$ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993; 101:794–799.
- 153.- Brugnolo F. *et al.* Highly Th2-skewed cytokine profile of beta-lactam-specific T cells from non-atopic subjects with adverse drug reactions. *J Immunol* 1999; 163:1053–1059.
- 154.- Torres MJ *et al.* T cell assessment in allergic drug reactions during the acute. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2006; 19 (1): 119-129
- 155.- Richet C *et al.* The anaphylactic reaction of certain toxins. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1902; 54: 170.
- 156.- Moneret-Vautrin DA *et al.* Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60:443-51
- 157.- Muraro A *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45
- 158.- Brown SGA *et al.* Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:371-76

- 159.- Ellis AK *et al* Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:64-69
- 160.- Douglas DM *et al*. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:977-85
- 161.- Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(suppl3): S483-523.
- 162.- Hompes S *et al*. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents-data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:568-74.
- 163.- Ring J *et al*. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 387-99.
- 164.- Waldbott GL. Anaphylactic death from penicillin. *JAMA* 1949; 139: 526-7
- 165.- Rodríguez Trabado A *et al*. Anaphylaxis caused by cloxacillin: diagnosis with seriated analysis by way of basophil activation test. *Allergy Asthma Proc.* 2006 May-Jun;27(3):269-72.
- 166.- Romano A *et al*. A case of IgE-mediated hypersensitivity to ceftriaxone. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov; 104(5):1113-4
- 167.- Rank MA *et al*. Anaphylaxis to piperacillin–tazobactam despite a negative penicillin skin test. *Allergy* 2007; 62:964–965).
- 168.- Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergológica-2005.*J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009; 19 Suppl 2:45-50)
- 169.- Renaudin JM *et al*. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68(7):929-37.
- 170.- Cárdenas R *et al*. Serum sickness-like reaction in a patient treated with penicillin. *Rev Clin Esp* 2004.
- 171.- Tatum AJ *et al*. Severe serum sickness-like reaction to oral penicillin drugs: three case reports. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(3):330-4
- 172.- Vial T. *et al*. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1992;26(7-8):910-4.
- 173.- Hebert AA. *et al*. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. *J Am Acad Dermatol.*1991; 25:805-8).
- 174.- Parra FM *et al*. Serum sickness-like syndrome associated with cefaclor therapy. *Allergy* 1992;47:439-40
- 175.- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:123-9

- 176.- Descamps V. *et al.* Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with EBV infection. *Br J Dermatol* 2003; 148:1032-4
- 177.- Cabañas R *et al.* Piperacilin-induced DRESS: distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(6):425-30
- 178.- Bigby M. *et al.* Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive in patients, 1975-1983. *JAMA* 1986; 256: 3358-63.
- 179.- Kauppinen K. *et al.* Clinical manifestations and histological characteristics. En: Kauppinen K *et al* eds. *Skin reactions to drugs.* USA: CRC Press LLC; 1998. p.25-50.
- 180.-Arias J. *et al* Selective fixed drug eruption to amoxicillin. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 339–340
- 181.- Jiménez I *et al.* Fixed drug eruption from amoxicillin. *Allergol Immunopathol*1997; 25: 247–248
- 182.- Ozkaya E. *et al.* Ceftriaxone-induced fixed drug eruption: first report. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 345–347.
- 183.- Sánchez-Morillas L. *et al.* Fixed drug eruption caused by amoxicillin–clavulanic E. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101 (3): 335.
- 184.- Rojas P. *et al.* Fixed drug eruption caused by amoxicillin–clavulanic . *Contact Dermatitis* 2010; 63: 294–296)
- 185.- Sigal-Nahum M. *et al.* Linear fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1988; 118:849-51.
- 186.- Shiohara T *et al.* Crucial role of viral reactivation in the development of severe drug eruptions: A comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 49:192-202
- 187.- Betto P. *et al.* Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP) caused by amoxicillin-clavulanic acid. *Int J Dermatol.* 2008;47(3):295-6)
- 188.- Syrigou E *et al.* Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Amoxicillin/Clavulanic Acid: Report of a Case Presenting With Generalized Lymphadenopathy. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(6):592-4
- 189.- Roujeau JC *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 199; 127: 1333-8.
- 190.- González-Delgado Pet *al.* Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006; 34(2):76-8
- 191.- Requena L *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En: Fernandez J, Requena L eds. *Erupciones cutáneas medicamentosas.* Barcelona: Signament Edicions; 2003. p.153-61
- 192.- Belver MT *et al.* Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016 Jan-Feb;44(1):83-95)

- 193.- Hannuksela M. Systemic Contact Dermatitis. En: Kauppinen K, Alanko K, Hannuksela M, Maibach H eds. Skin reactions to drugs. USA: CRC Press LLC; 1998. 51-8.
- 194.- Sánchez J. Erupciones medicamentosas fotoalérgicas. Erupciones medicamentosas fototóxicas. En: Fernández J, Requena L eds. Erupciones cutáneas medicamentosas. Barcelona: Signament edicions; 2003. p.71-86
- 195.- Pang BK *et al.* Drug-induced purpura simplex: clinical and histological characteristics. Ann Acad Med Singapore 1993;22: 870-2.
- 196.- Requena L *et al.* Eritema nodoso medicamentoso. En: Fernández J, Requena L. Erupciones cutáneas medicamentosas. Laboratorios Menarini 2003. p. 197-206.
- 197.- Petz LD *et al.* Coombs-positive haemolytic anemia caused by penicillin administration. N Engl J Med 1966; 274:171-8
- 198.- Gralnick HR *et al.* Hemolytic anemia associated with cephalotin. JAMA 1971; 217:1193-7
- 199.- Oliveira-Beraldo D *et al.* Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. World Journal Gastroenterology 2013; 19(46):8789-8792
- 200.- Herrero-Herrero JJ, García-Aparicio J. Corticosteroid therapy in a case of severe cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanate. J Med Toxicol 2010; 6: 420-423
- 201.- Cundiff J. *et al.* Amoxicillin clavulanic acid-induced hepatitis. Am J Otolaryngol 2007; 28(1):28-30
- 202.- Andrade RJ. *et al* Drug-induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005; 129:512-21
- 203.- Basomba A. *et al.* Asma asociado a intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. Capítulo 4: Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de las reacciones alérgicas a drogas. En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica, tomo III, Alergología Clínica 1. 1ªed. Madrid: Luzán 5, S.A de ediciones 1987.
- 204.- Goodwin SD. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia. Review of the literature and food and drug administration adverse drug reports. Arch Intern Med 1992; 152:1521-4.
- 205.- Hung SW. Minocycline-induced acute eosinophilic pneumonia: A case report and review of the literature. Respiratory Medicine Case Reports 15 (2015) 110-114
- 206.- Glen S. *et al.* Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. Review. Clinica Chimica Acta 2005;351:31-47.
- 207.- Ferrari B. *et al.* Acute interstitial nephritis after amoxycillin with hematuria, red blood cell casts and hematuria-induced acute tubular injury. Clin Nephrol.2013; 80(2):156-60.
- 208.- Ferrara P. *et al.* Amoxicillin-induced nephritis and tubulitis in a child. Urol Int. 2003;71(1):124-6
- 209.- Dharnidharka VR. *et al.* Acute interstitial nephritis presenting as presumed minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 1998 Sep;12(7):576-8.

- 210.- Hill GS. Drug-associated glomerulopathies. *Toxicol Pathol* 1986; 14:37-44.
- 211.- Taliercio CP. *et al.* Myocarditis related to drug hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 463-8.
- 212.- Bhogal N. *et al.* Hypersensitivity Myocarditis Presenting as Atrioventricular Block and Wide Complex Tachycardia in a Toddler. *Congenit Heart Dis.*2008;3:359–364
- 213.- Martinez S. *et al.* Giant cell myocarditis associated with amoxicillin hypersensitivity reaction. *Forensic Sci Med Pathol* (2013) 9:403–406
- 214.- Huston B. *et al.* Death due to eosinophilic necrotizing myocarditis despite steroid treatment. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34(2):95-7.
- 215.- Park Y. *et al.* Hypersensitivity myocarditis confirmed by cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. *Korean J Intern Med.* 2014;29(2):236-40.).
- 216.- Demoly P. *et al.* Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
- 217.- Gadde J. *et al.* Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993; 27: 2456-63.
- 218.- Torres MJ. *et al.* Diagnosis of immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961-72.
- 219.- Demoly P. *et al.* In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW eds 5° ed. *Allergy, principles and practices.* New York: Mosby Co 1998, 430-9.
- 220.- Brockow K. *et al.* General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45-51.
- 221.- Fernandez J. *et al.* Prospective, multicenter clinical trial to validate new products for skin test in the diagnosis of Allergy to Penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23(6):398-408
- 222.- Parker CW. *et al.* The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962; 115: 803-19.
- 223.- Romano A, *et al.* Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy.* 2009;64:249-53.
- 224.- Fernandez-Rivas M *et al.* Selective allergic reactions to clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:748-750.
- 225.- Mendelson LM *et al.* Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73(1):76-81
- 226.- Parker PJ *et al.* Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88(2):213-7.
- 227.- García Núñez I *et al.* Diagnosis of patients with immediate hypersensitivity to beta-lactams using retest. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):41-7.

- 228.- López-Serrano MC *et al.* Booster responses in the study of allergic reactions to beta-lactam antibiotics. J Investig Allergol Clin Immunol. 1996; 6(1):30-5.
- 229.- Mínguez MA *et al.* A study of allergy to penicillin antibiotics in 1995 in the Child Allergy Department of the Gregorio Marañón University hospital. Allergol Immunopathol (Madr). 1998; 26(2):43-6.
- 230.- Barboud AM. *et al.* Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. Arch Dermatol 1997; 133:481-6.
- 231.- Romano A. *et al.* A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. J Allergy Clin Immunol 1999; 103(6):1186-90
- 232.- Aberer W. *et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003; 58:854-63.
- 233.- Torres MJ *et al.* Controlled administration of penicillin to patients with positive history but negative skin and specific serum IgE tests. Clin Exp Allergy 2002;32:270-76.
- 234.- Wolkenstein *et al.* Drug-induced severe skin reactions. Drug Safety 1995; 13:56-68
- 235.- Yocum MW. *et al.* Efficacy of intravenous pretesting and antihistamine prophylaxis in radiocontrast media sensitive patients. J Allergy Clin Immunol 1978; 62:309-13
- 236.- Blanca M. *et al.* Clinical evaluation of Pharmacia CAP system RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy 2001; 56:862-70.
- 237.- Knol EF. *et al.* Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. J Allergy Clin Immunol 1991; 88:328-38.
- 238.- Torres MJ. *et al.* The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. Clin Exp Allergy 2004; 34:1768-75.
- 239.- Sanz ML. *et al.* Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. Clin Exp Allergy 2002; 32:277-86.
- 240.- Kvedariene V. *et al.* Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. Allergy; 61(3):311-5
- 241.- Ariza A. *et al.* Basophil activation after nonsteroidal anti-inflammatory drugs stimulation in patients with immediate hypersensitivity reactions to these drugs. Cytometry A. 2014 ;85(5):400-7
- 242.- Ben Said B. *et al.* Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. Allergy. 2010; 65(4):535-6
- 243.- Salas M. *et al.* Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. Allergy. 2013 Sep;68(9):1203-6.
- 244.- Piva E. *et al.* Adverse reactions in patients with B-cell lymphomas during combined treatment with rituximab: In vitro evaluation of rituximab hypersensitivity by basophil activation test. Am J Hematol. 2012 Nov;87(11):E130-1

- 245.- Torres MJ. *et al.* Immunoglobulin E-mediated hypersensitivity to amoxicillin: in vivo and in vitro comparative studies between an injectable therapeutic compound and a new commercial compound Clin Exp Allergy 2011; 41:1595-601.
- 246.- Torres MJ. *et al.* Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. Allergy 2010; 65:590-6
- 247.- De Weck AL. *et al.* Diagnosis of immediate-type betalactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19:91-109
- 248.- Sturm G. *et al.* The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. Allergy 2009; 64:1319-26
- 249.- Romano A. *et al.* Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(3 Suppl):S67-73.
- 250.- Fernández TD. *et al.* Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. Allergy 2009; 64(2):242-8.
- 251.- Perkins JR. *et al.* Test for evaluating non-immediate allergic drug reactions. Expert Rev Clin Immunol 2014; 10(1): 1475-1486
- 252.- López S. *et al.* Lymphocyte proliferation response in patients with delayed hypersensitivity reactions to heparin.Br J Dermatol 2009; 160:259-65
- 253.- López S. *et al.* Specific immunological response to budesonide in a patient with delayed-type hypersensitivity reaction. J Invest Dermatol 2010; 130:895-7
- 254.- Pichler WJ. *et al.* The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drugs hypersensitivity. Allergy 2004; 59:809-20
- 255.- Gómez E. *et al.* Effect of metabolising cell system in lymphocyte trasformation test to evaluate non immediate reaction to anticonvulsants. In: EAACI Istanbul 2011
- 256.- Mayorga C. *et al.* In vitro methods for diagnosing nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013; 23(4):213-25
- 257.- Blanca M. *et al.* Anaphylaxis to amoxycillin but good tolerance for benzyl penicillin. In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. Allergy 1988; 43:508-10
- 258.- Blanca M. *et al.* Selective immediate allergic response to penicillin V. Allergy 1996;51: 961-3
- 259.- Linares T. *et al.* Hypersensitivity to penicillin V with good tolerance to other betalactams. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007; 17:50-1.
- 260.- Sánchez-Morillas L. *et al.* Selective sensitization to Penicillin V with tolerance to other betalactams. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2014; 8:74-6.
- 261.- Dominguez-Ortega J. *et al.* Allergy to cloxacillin with normal tolerance to amoxicillin and cefuroxime. Allergol Immunopathol (Madr) 2006; 34:37-8.

- 262.- Torres MJ. *et al.* Selective allergic reaction to oral cloxacillin. Clin Exp Allergy 1996; 26:108-11
- 263.- Cabanas R. *et al.* Hypersensitivity to piperacillin. Allergy 1998; 53: 819-20.
- 264.- Romano A. *et al.* Selective hypersensitivity to piperacillin. Allergy 2000;55:787.
- 265.- Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens: structural aspects of recognition and cross-reactions. Clin Exp Allergy 1999; 29:744-9
- 266.- Vega JM. *et al.* Delayed allergic reactions to beta-lactams. Four cases with intolerance to amoxicillin or ampicillin and good tolerance to penicillin G and V. Allergy 1991; 46:154-7
- 267.- Blanca M. *et al.* Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1999;103: 918-24.
- 268.- Girard JP. Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin and the cephalosporins demonstrated in men. Int Arch Allergy Appl Immunol 1968; 33:428-38.
- 269.- Romano A. *et al.* Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med 2004; 141:16-22.
- 270.- Sastre J. *et al.* Clinical cross-reactivity between amoxicillin and with good tolerance of penicillin. Allergy 1996; 51:383-6
- 271.- Torres MJ. *et al.* Cross-reactivity between penicilins and cephalosporins with the same side chain: amoxicillin and cefadroxil. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 38
- 272.- Audicana M. *et al.* Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. Allergy 1994; 49: 108-113.
- 273.- Romano A *et al.* Immediate hypersensitivity to cephalosporins. Allergy 2002; 57(S72):52-7.
- 274.- Romano A. *et al.* IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams and carbapenems. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(5):995-9
- 275.- Antúnez C. *et al.* Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2006; 117 (2):404-10
- 276.- Patriarca G. *et al.* Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to betalactams. Int J Immunopathol Pharmacol 2008; 21:375-9
- 277.- Romano A. *et al.* Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. N Engl J Med 2006; 354:2835-7
- 278.- Saxon A. *et al.* Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. J Allergy Clin Immunol 1988;82:213-7.
- 279.- Sodhi M *et al.* Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1155-7.

- 280.- Prescott Jr WA. *et al.* Incidence of carbapenem associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. Clin Infect Dis 2004; 38:1102-7.
- 281.- Wall GC. *et al.* Assessment of hypersensitivity reactions in patients receiving carbapenem antibiotics who report a history of penicillin allergy. J Chemother 2014; 26:150-3.
- 282.- Romano A. *et al.* Tolerability of meropenem in patients with IgE mediated hypersensitivity to penicillins. Ann Int Med 2007; 146:266-9
- 283.- Atanaskovic-Markovic M. *et al.* Tolerability of meropenem in children with IgE mediated hypersensitivity to penicillins. Allergy 2008; 63: 237-40.
- 284.- Gaeta T. *et al.* Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(4):972-6
- 285.- Kula B. *et al.* A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? Clin Infect Dis 2014; 59:1113-22.
- 286.- Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other betalactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:78-88.
- 287.- Montañez I. *et al.* Cross-Reactivity in betalactam allergy: alternative treatments. Curr Treat Options Allergy 2015; 2:141-154.
- 288.- Terrados S. *et al.* Non-immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. Allergy 1995; 50:563-7.
- 289.- Moss RB. *et al.* Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. J Pediatr 1984;104: 460-6.
- 290.- Whitaker P. *et al.* Nonimmediate betalactam reactions in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12: 369-75.
- 291.- Romano A. *et al.* The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. Allergy 2010; 65:1104-7.
- 292.- Trcka J. *et al.* Aminopenicillin-induced exantema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. J Antimicrob Chemother 2007; 60:107-11
- 293.- Buonomo A. *et al.* Cross- reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(5):331-7.
- 294.- Pérez-Inestrosa E. *et al.* Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5:323-30
- 295.- Nagakura N. *et al.* Comparison of cross-reactivities of imipenem and other betalactam antibiotics by delayed-type hypersensitivity reaction in guinea pigs. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1991; 39:765-8).
- 296.- Romano A. *et al.* Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. Allergy 2013; 68:1618-21.

- 297.- Buonomo A. *et al.* Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to betalactams. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155:155-9.
- 298.- Hjørtlund J *et al.* Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 2013; 68: 1057-64.
- 299.- Bousquet PJ *et al.* Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to β lactams. *Allergy* 2007; 62:872-76.
- 300.- Antúnez C *et al.* IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy* 2006; 61:940-6.
- 301.- Sánchez Morillas *et al.* Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:177-9
- 302.- Pichichero *et al.* Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007; 57:13S-18S
- 303.- Blanca M *et al.* Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:381-5.
- 304.- Audicana M *et al.* Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin. *Allergy* 1994; 49:108-13.
- 305.- Novalbos A *et al.* Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:438-43).

